

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N° _____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Jacques PINÈS

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Né le 31 Décembre 1913 à Varsovie

Les Pleurésies Purulentes Streptococciques et la Carboxy-Sulfamido-Chrysoïdine

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N° _____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Jacques PINÈS

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Né le 31 Décembre 1913 à Vârsovie

Les Pleurésies Purulentes Streptococciques et la Carboxy-Sulfamido-Chrysoïdine

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1939



I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robrt DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	LOEPER.
»	CARNOT.
»	CLERC.
»	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GREGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
»	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
Assistance médico-sociale	
Professeurs sans chaire	HAZARD
»	HOVELACQUE.
»	MULON.
»	OLIVIER.
	SANNIE
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgie.
BARIETY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) ..	Pathologie médicale.
Jstin BESANÇON	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgic.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.
HUGUENIN	Anat. pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.

MM.	
LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathol. expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgic.
MM J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurol. et Psychiatrie
MENEGAUX	Pathologie chirurgic.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgic.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS ..	Anat. pathologique.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgic.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathol chirurgic.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgic.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgic.

MM.	
LARDENNOIS	Pathologie chirurgic.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Patholog. chirurgicale
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULÉ	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VALLÉRY- RADOT	
SEZARY	

MM	
BASSET	} Clinique Chirurgicale.
CADENAT	
GATELLIER	
MOURE	
QUENU	
VELTER	
METZGER	
BROCO	} Clinique obstétricale.
ECALLE	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard
Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage de notre respectueuse gratitude pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A M. LE DOCTEUR S. DE SÈZE
Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui nous a permis de réaliser ce travail
en nous guidant de ses conseils et nous
faisant profiter du fruit de sa riche ex-
périence. Qu'il veuille bien trouver ici
le témoignage de notre respect et de
notre affectueuse reconnaissance.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MEIS ET AMICIS

HISTORIQUE DU TRAITEMENT DES PLEURÉSIES PURULENTES A STREPTOCOQUES

Il n'est pas dans notre intention d'entreprendre ici l'étude anatomique ou clinique de la pleurésie purulente à streptocoques. Cependant, avant d'aborder l'exposé des méthodes chimiothérapeutiques nouvelles qui depuis l'expérience fondamentale de Domagk ont si profondément modifié notre attitude en présence de cette affection à pronostic si sombre (méthodes dont l'étude est le principal objet de cet ouvrage), il ne nous paraît pas inutile de rappeler en quelques mots ce qu'était le traitement de cette maladie avant les premières applications de la chimiothérapie antistreptococcique.

Le traitement classique de cette maladie était, d'une façon à peu près exclusive, d'ordre chirurgical. Les travaux de Marfan, Netter, Courtois-Suffit, Souligoux et autres, établissent d'une façon, semblait-il, définitive, qu'une pleurésie purulente streptococcique constituait une indication formelle d'une intervention chirurgicale, d'une pleurotomie.

De plus, il semblait incontestable que l'intervention chirurgicale avait d'autant plus de chances d'être efficace qu'elle était pratiquée d'une façon

plus précoce, quelle que soit la quantité du pus, quel que soit l'état du poumon sous-jacent, et l'état libre ou enkysté de l'épanchement.

Non opérées, les pleurésies de la grande cavité évoluaient le plus souvent vers la mort, par empyème, pyo-pneumothorax et cachexie progressive, ou bien, plus rapidement encore, par dyspnée progressive résultant du déplacement des organes. Quant aux pleurésies streptococciques enkystées, leur guérison était rare et leur diagnostic indiquait, d'une façon aussi formelle, un traitement opératoire.

Cette méthode était d'ailleurs dangereuse et ingrate. Il s'agissait presque toujours de sujets amoindris, affaiblis par une maladie plus ou moins longue et dont l'état général, le plus souvent précaire, était loin d'offrir des garanties suffisantes de succès. Aussi, cette méthode chirurgicale ne fut pas sans subir de profondes modifications au cours des premières années ayant suivi la grande guerre.

Tout d'abord, la règle d'une intervention aussi précoce que possible devint moins absolue; la date de l'opération dépendait désormais de la résistance du sujet et plus particulièrement de l'état pulmonaire et cardiaque. Par ailleurs, l'état même de ces organes influait très fortement sur le choix de l'intervention: deux autres techniques opératoires vinrent en effet compléter l'ancienne.

Ainsi, en 1933, Jourdan peut ramener les techniques de la pleurotomie à trois grandes catégories:

1° — la pleurotomie dite à thorax ouvert, la plus ancienne, consistant en une incision très large de la plèvre après résection d'une ou deux côtes, suivie d'un drainage, sans souci de son étanchéité et de la création d'un pneumothorax permanent qu'entraînait une telle intervention;

2° — la méthode du drainage irréversible, après ouverture et évacuation du pus;

3° — enfin, une méthode relativement plus récente, la pleurotomie à minima ayant pour but de glisser, sans résection de côtes, un système de drainage irréversible dans un espace intercostal, sans évacuation immédiate et sans exploration préalable de la cavité pleurale. Cette dernière méthode était tout naturellement préférée chez les malades fortement amoindris et chez lesquels, par conséquent, une intervention plus radicale pouvait entraîner des risques vitaux très importants.

D'autre part, la pleurotomie à minima était indiquée plus particulièrement dans le cas d'une collection purulente relativement fluide.

Les résultats, bien que supérieurs à ceux qu'on obtenait généralement avant ces modifications de la technique opératoire, avaient cependant à leur passif un pourcentage de mortalité très élevé, de 25% environ, et qui, lors de certaines épidémies, atteignait le chiffre impressionnant de 50 à 60%.

Un important article, publié en 1929 par

MM. L. Tixier et S. de Sèze, résume fort bien la tendance universellement admise à cette époque pourtant si récente. Ces auteurs, après avoir passé en revue les différentes techniques opératoires que nous venons d'énumérer et fait le bilan des ressources d'ordre médical dont disposait alors le praticien, concluent dans ces termes :

« Les pleurésies à streptocoques ne guérissent pas sans chirurgien. Nous ne contestons pas, certes, les cas de guérison non chirurgicale que l'on voit publier de temps à autre; nous-mêmes, à plusieurs reprises, en avons constaté des exemples. Mais il s'agit là d'une éventualité exceptionnelle sur laquelle on n'a pas le droit de compter. Il faut entreprendre le traitement d'une pleurésie purulente avec l'idée que l'on sera amené, un jour ou l'autre, à l'intervention chirurgicale. »

Une telle opinion, exprimée par des auteurs qu'il n'est guère possible de soupçonner d'interventionnisme, prouve bien à quel point l'opération était tenue pour inéluctable. La nécessité d'un traitement chirurgical était indiscutable et, pour ainsi dire, indiscutée. Les seuls progrès réalisés concernaient, nous l'avons vu, la technique chirurgicale elle-même; on soulignait les avantages des méthodes opératoires nouvelles, faisant une large part au drainage et à l'incision plus limitée et pratiquée au point déclive.

D'excellentes méthodes de drainage à thorax

fermé, telles que la pleurotomie valvulaire de Grégoire ou le siphonage de Delbet remplacèrent peu à peu l'ancienne pleurotomie à thorax ouvert, véritable abomination chirurgicale, suivant l'expression de Nickson.

Il devint de même admis de n'intervenir qu'après avoir atténué la pneumopathie aiguë le plus souvent sous-jacente par l'expectative et un traitement médical approprié. Ainsi, le poumon guéri passait au second plan ; la pleurésie désormais enkystée dominait le tableau, constituant un véritable abcès collecté, à l'incision duquel devait se réduire l'opération.

Le rôle de ce traitement médical n'était donc pas négligeable : c'est de lui que dépendait en grande partie le succès éventuel de l'intervention. Néanmoins, le médecin auquel incombait cette tâche difficile et ingrate disposait d'un arsenal thérapeutique extrêmement réduit et ne pouvait, le plus souvent, guère autre chose que compter sur la résistance naturelle du sujet.

Le traitement médical consistait en ponctions évacuatrices répétées, suivies d'injections intrapleurales modificatrices, de collargol, d'électrargol, et enfin en l'administration de tonicardiaques particulièrement utiles dans les épanchements de la plèvre gauche.

Les injections de divers vaccins tour à tour essayés furent décevantes. Le sérum de Vincent eut à son actif quelques guérisons et constituait sur les

autres médications un progrès fort remarquable sans qu'il ait été pourtant possible d'espérer trouver dans cette méthode la solution définitive tant recherchée du traitement exclusivement médical des pleurésies à streptocoques.

Jourdan avait d'ailleurs assez justement constaté l'existence chez le médecin de cet « espoir secret de voir les thoracentèses répétées et les injections médicamenteuses assécher définitivement la plèvre ».

Les multiples observations publiées ces dernières années à la suite des premières applications de la sulfamido-chrysoïdine ont montré à quel point cet espoir secret d'un traitement exclusivement médical de ces pleurésies était légitime. Dès 1935, Tixier et Eck publiaient trois observations de pleurésies purulentes à streptocoques guéries sans intervention chirurgicale par le Rubiazol; un cas analogue fut peu après rapporté par Barbier.

En 1936, parurent les thèses de Marie-Nelly, Beltramelli, Herluisson et Lacaille, rapportant un assez grand nombre d'observations de pleurésies complètement guéries ou suffisamment améliorées pour amoindrir d'une façon inespérée le risque opératoire, par un traitement strictement limité à l'administration per os du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. Citons enfin les cas ayant évolué d'une façon également satisfaisante rapportés en 1937 par Liscoët et Le Mer, Badolle et Dubois.

Plus récemment, d'autres observations plus favorables encore à la suite du traitement par la carboxy-sulfamido-chrysoïdine furent publiées par MM. Fiessinger, Albeaux-Fernet et Tiffeneau, Lévy-Valensi, de Sèze et Inbona. Ces cas que nous rapportons d'ailleurs ici et auxquels s'ajoutent ceux personnellement observés et faisant l'objet du chapitre clinique de l'ouvrage, constituent les seuls cas de pleurésies purulentes guéries sans traitement chirurgical par la carboxy-sulfamido-chrysoïdine publiés jusqu'à présent. Aucun échec de cette thérapeutique n'a été encore, à notre connaissance, enregistré. Signalons d'autre part de nombreux succès similaires observés avec les autres dérivés organiques du soufre et auxquels de nombreux travaux furent déjà consacrés.

Ce bref aperçu de ce qu'était le traitement classique et des premiers résultats obtenus dans ce domaine par la chimiothérapie, met en évidence la valeur du progrès réalisé avec l'introduction de la nouvelle thérapeutique. Pour la première fois, nous sommes en présence d'un moyen curatif qui, dès à présent, tend de plus en plus à se substituer non seulement à toutes les autres thérapeutiques d'attente, mais au traitement chirurgical lui-même.

HISTORIQUE DE LA CHIMIOThERAPIE

ANTISTREPTOCOCCIQUE

Depuis longtemps déjà, la chimiothérapie antibactérienne avait suscité d'importantes recherches. Les succès remportés dans la lutte antiparasitaire furent en effet rapidement considérables (rappelons seulement les multiples médications arsénicales, stibiées, mercurielles, les antipaludéens de synthèse...). Ces multiples victoires ne furent pas sans engager nombre de savants à rechercher des corps chimiques susceptibles d'exercer sur les affections bactériennes une influence analogue.

Malgré les innombrables efforts tentés dans ce domaine, les résultats restaient décevants et stériles et il semblait déjà que le rôle de la chimiothérapie devait se limiter strictement à la lutte contre les affections à protozoaires.

Dans ces différents travaux, les dérivés des azoïques avaient de bonne heure retenu l'attention des expérimentateurs. Dès 1913, Eisenberg découvre le 2:4-diamino-benzène, la chrysoïdine, sans pouvoir cependant prêter à cette substance de propriétés thérapeutiques importantes. La chrysoïdine ne trouve des applications que dans l'industrie textile

et au laboratoire, en qualité de colorant de certaines préparations microscopiques.

D'autres essais furent poursuivis, auxquels se rattachent les noms de Lockeman et Ulrich, Dorn et Dietrich, Ostromislensky, Jacobs. Le pas décisif ne fut cependant effectué qu'en 1933, à la suite de la découverte par Mietsch et Klarer de la sulfamido-chrysoïdine (qui reçut le nom de prontosil en Allemagne) et des résultats expérimentaux obtenus par Domagk avec cette substance.

Domagk s'étant efforcé comme beaucoup d'autres de déceler un agent chimiothérapique efficace contre les bactéries, à la manière des médicaments antiparasitaires, s'adressa d'abord à une série de dérivés de l'or. Il put obtenir des résultats favorables chez l'animal infecté par des cultures de streptocoques et même chez l'homme. Toutefois, ces dérivés auriques ne pouvaient être, à cause de leur toxicité, administrés à des doses suffisantes et suffisamment prolongées pour être réellement efficaces.

Abandonnant les sels d'or, Domagk avait entrepris des essais avec d'autres catégories de corps chimiques, appartenant tous à la série organique.

Après avoir éliminé les dérivés acridiniques, il entreprit enfin l'étude expérimentale de la sulfamido-chrysoïdine dont Mietsch et Klarer venaient de réaliser la synthèse.

C'est à Domagk que revient l'énorme mérite d'avoir le premier mis en évidence les propriétés

curatives de ce corps à l'égard de la streptococcie expérimentale. Il démontra que :

1° Une dose de 0,02 mgrs de prontosil, soit 1/100^e de la dose maxima tolérée par la souris, entraînait chez cet animal ayant reçu au préalable une dose dix fois mortelle de streptocoques hémolytiques de souche humaine, administrée par voie intra-péritonéale, un retard notable de la mortalité et, dans certains cas, une guérison définitive.

2° Ces résultats peuvent être obtenus avec toutes les souches streptococciques et toutes les variétés de ce microbe, à l'exception toutefois du streptocoque viridans, particulièrement résistant.

3° L'administration de ce produit, dans le domaine expérimental tout au moins, ne s'accompagnait d'aucun trouble, n'entraînait aucune modification tissulaire, viscérale, chez les animaux soumis à une telle thérapeutique, témoignant ainsi de la plus parfaite innocuité de cette méthode chimiothérapique.

4° Cette action, extrêmement nette in vivo, est, in vitro, à peu près inexistante.

Ces travaux furent rapidement repris par de nombreux chercheurs (citons notamment Burgers, Meyer, Klemp en Allemagne, Colebrook, Buttle en Angleterre) et tout particulièrement en France, par Levaditi et Vaisman.

Partout, les travaux de Domagk se trouvaient entièrement confirmés. Des essais cliniques furent rapidement tentés, des plus probants: la chimiothérapie antistreptococcique était définitivement inaugurée.

Les recherches de Levaditi et Vaisman furent effectuées avec un produit semblable au prontosil et également efficace, le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine (ancien rubiazol), dont la synthèse fut réalisée par A. Girard. Cette substance fait partie d'une série de quatre corps, dits azoïques et parmi lesquels l'azoïque 4 (carboxy-sulfamido-chrysoïdine) semble occuper une place à part, grâce à une activité plus considérable encore que celle du chlorhydrate et à sa très grande solubilité à l'état de sel de soude.

Signalons de même un autre dérivé soluble, fabriqué en Allemagne : le prontosil «S ».

Une place des plus importantes revient également aux collaborateurs du professeur Fourneau, M. et Mme Tréfouël, MM. Niti et Bovet, qui, en 1935, montrèrent qu'un dérivé de la sulfamido-chrysoïdine, le para-amino-benzène-sulfamide, était doué d'une activité remarquable non seulement à l'égard du streptocoque, mais également du pneumocoque, du méningocoque et du staphylocoque.

Cette découverte conduisit ces auteurs à une hypothèse concernant le mode d'action des dérivés sulfamidés qui, bien que contestable dans son ensemble, a néanmoins le mérite d'avoir étendu d'une fa-

con très considérable le domaine d'applications de la chimiothérapie antibactérienne.

D'autres produits furent plus récemment découverts, très voisins des précédents et jouissant d'une activité à peu près identique.

Dès 1935, Schreus, Gmelin, Klee, Roemer entreprirent en Allemagne l'étude clinique des produits que Domagk venait justement d'expérimenter. On trouve dans la littérature médicale datant de cette époque de très nombreuses observations concernant des cas d'érysipèle, de phlegmons amygdaliens, complications puerpérales et autres processus infectieux d'origine streptococcique.

En mai de cette même année, le professeur Lemierre et Huguenin entreprennent à leur tour l'étude clinique du colorant azoïque chez les érysipélateux.

Voici la conclusion de ces auteurs à la suite de leur essai :

« Le Rubiazol employé per os comme traitement dans les érysipèles de la face chez l'adulte et le vieillard semble raccourcir nettement la période fébrile de l'affection et faire disparaître plus rapidement les symptômes cutanés, que toute autre médication connue. Il en a été de même dans les érysipèles des membres et dans l'érythème, si grave, des nourrissons. Enfin, l'expérience nous a permis d'avoir la conviction que ce corps n'est pas nocif et qu'il est très bien supporté. C'est pourquoi nous

croyons posséder en lui le médicament spécifique de la dermite streptococcique. »

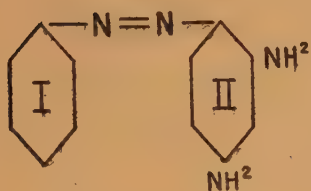
D'autres tentatives suivirent, naturellement, ce premier essai, étendant les indications du produit à toutes les localisations streptococciques.

La découverte du prof. Fourneau et ses collaborateurs élargit encore ces perspectives ouvrant à la chimiothérapie l'accès d'un nombre considérable d'autres affections bactériennes.

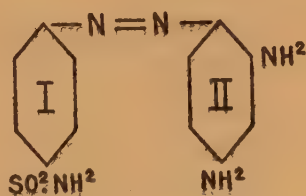
Ainsi, grâce à la découverte de Domagk, une nouvelle méthode thérapeutique nous est aujourd'hui offerte, pleine de promesses pour l'avenir et qui, dès à présent, a accompli des progrès tels qu'ils comptent parmi les événements des plus importants de l'histoire de la médecine.

ÉTUDE CHIMIQUE

La sulfamido-chrysoïdine, dont la synthèse fut pour la première fois réalisée par Mietsch et Klarer en 1932 et qui sous le nom de prontosil et sous forme de chlorhydrate fut l'objet des premières expériences concluantes de Domagk, est obtenue par fixation d'une molécule sulfamide sur le noyau I de la chrysoïdine ou 2:4-diamino-benzène.



Chrysoïdine



Sulfamido-chrysoïdine

A. Girard, reprenant ces travaux, réalisa un groupe de quatre composés dits azoïques, dérivés tous de la sulfamido-chrysoïdine et parmi lesquels deux seulement possèdent des propriétés thérapeutiques importantes. Ce sont :

1° L'azoïque I ou chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine (rubiazol ancien). C'est une poudre



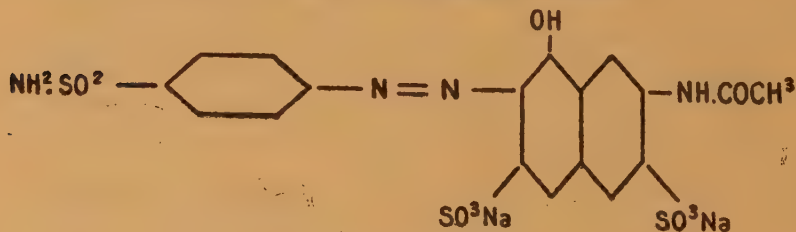
Hcl de sulfamido-chrysoïdine

Carboxy-sulfamido-chrysoïdine

rouge cristalline, peu soluble dans l'eau froide (jusqu'à concurrence de 0,25% seulement), davantage soluble dans l'alcool et l'acétone. Son point de fusion se place entre 247° et 251°.

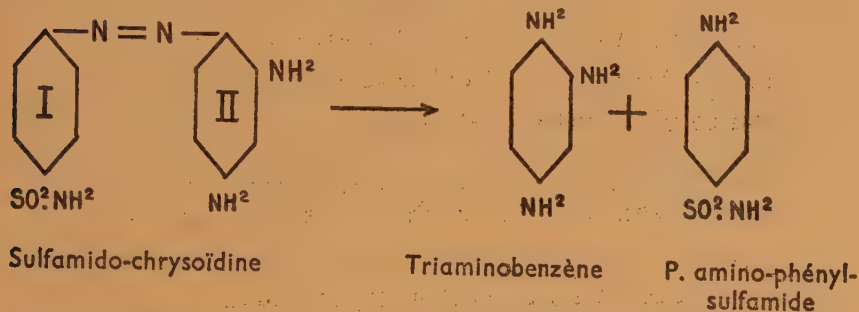
2° L'azoïque 4 (rubiazol actuel), supérieur quant à son activité au chlorhydrate et présentant en outre l'avantage d'une solubilité plus grande (ce corps, insoluble à l'état d'acide, se dissout dans l'eau en toutes proportions à l'état de sel de soude), a remplacé dès 1936 le chlorhydrate. C'est le carboxy-sulfamido-chrysoïdine, ne différant au point de vue chimique de la sulfamido-chrysoïdine que par la présence d'une fonction acide COOH.

Citons enfin le prontosil « S », autre dérivé soluble, sel disodique de l'acide 4-sulfamido-phényl-2-azo-7-acétylamino-1-hydroxy-naphtalène.



Dérivé soluble

A la suite des travaux déjà mentionnés de M. Fourneau et ses collaborateurs, et que nous étudierons plus en détail ci-dessous, des propriétés thérapeutiques furent attribués au para-amino-benzène-sulfamide (sulfanilamide, 1162 F), obtenu par scission de la sulfamido-chrysoïdine.

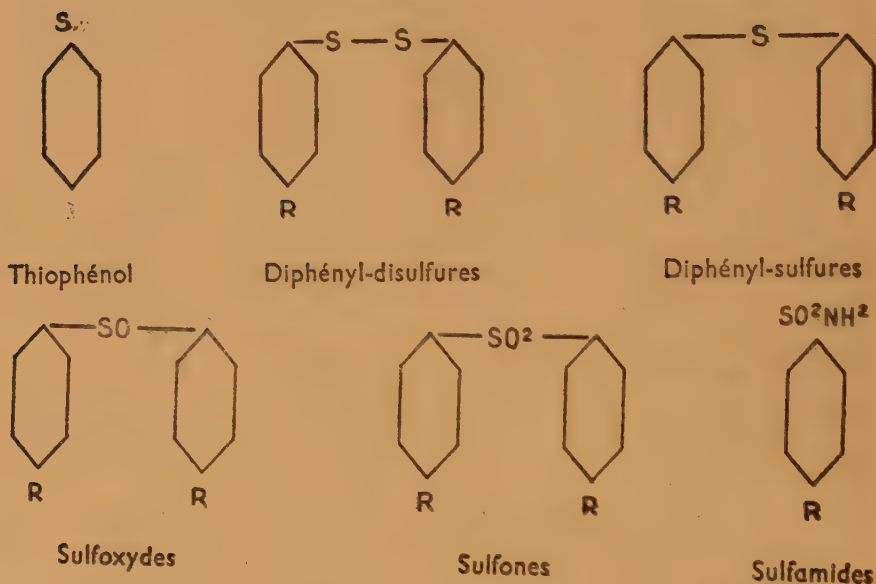


C'est un corps incolore, relativement peu soluble (1,06% seulement). Plus récemment encore, d'autres dérivés incolores du soufre, dépourvus du groupement azoïque, enrichirent notre arsenal thérapeutique.

Ces différentes substances se caractérisent toutes par une origine chimique commune, le mercaptan (thiophénol), lui-même inactif et par la position des groupements actifs en para, les corps en positions ortho et méta étant dépourvus de toute efficacité.

Ces dérivés se différencient entre eux par un degré d'oxydation plus ou moins considérable et la présence d'un seul ou de deux noyaux benzéniques. Ils comprennent des diphénols disulfures, des

diphénols monosulfures, des sulfoxydes, des sulfones et des sulfamides.



Ces substances peuvent être schématiquement classées en trois groupes, suivant qu'il s'agit de dérivés aminés ($R = NH^2$), acétylaminés ($R = NH.COCH^2$) ou nitrés ($R = NO^2$).

Voici un tableau synoptique résumant les différentes propriétés chimiques de ces produits :

	$R = NH^2$	$R = NH.COCH^2$	$R = NO^2$
Diphényl-disulfures...	1376 F	1438 F	1353 F
Diphényl-sulfures ...	1413 F	1414 F	1352 F
Sulfoxydes	1375 F	1429 F	1374 F
Sulfones	1358 F	1399 F	1357 F
Sulfamides	1162 F	1172 F	1326 F

Certaines de ces substances se sont montrées dépourvues d'activité. Nous avons mis en italique celles qui paraissent être douées d'une activité particulièrement intéressante.

Citons enfin, pour compléter cette liste déjà fort longue, un produit d'un emploi plus récent, le 693 M. B. (para-amino-phényl-sulfamido-pyridine) ne différant de 1162 F que par l'adjonction d'un noyau de pyridine.

Toutes ces substances, et en particulier le 1162 F, premier en date, ont fait l'objet de nombreux travaux.

Elles présentent le caractère essentiel d'être polyvalentes à l'égard des diverses affections à cocci et sont particulièrement actives contre le méningocoque, le gonocoque, le staphylocoque et le pneumocoque.

Quant au streptocoque, l'activité des corps blancs à l'égard de ce germe est incontestable, bien que leur emploi nous paraisse moins avantageux en clinique que celui des différents azoïques. Nous reviendrons plus bas sur cette question particulièrement controversée.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Ayant passé en revue la structure chimique des différents dérivés organiques du soufre susceptibles de présenter une activité curative dans les infections streptococciques, abordons à présent l'étude des modalités de cette action envisagée du point de vue expérimental.

L'animal sensible est la souris. L'inoculation se fait par voie intra-péritonéale en utilisant 100 ou 1.000 doses mortelles de streptocoques. Les médicaments sont le plus souvent administrés par voie buccale en suspension dans la gomme adragante ; d'autres fois encore par voie sous-cutanée.

Nous citerons à titre documentaire les expériences désormais classiques de Domagk et MM. Lévaditi et Vaisman. Il s'agit en effet ici moins de prouver l'efficacité thérapeutique des différents agents antistreptococciques, efficacité indiscutable et guère discutée à l'heure actuelle, depuis qu'une littérature exceptionnellement riche a proclamé d'une façon à peu près unanime la haute valeur curative de ces dérivés.

Il existe toutefois des différences assez impor-

tantes entre les activités respectives de ces produits. Ce point est encore assez fortement controversé et mérite de ce fait une étude plus détaillée.

I. — Les expériences de Domagk, qui pour la première fois mirent en évidence l'action curative exercée par les dérivés organiques du soufre sur les affections expérimentales d'origine streptococcique de la souris furent poursuivies avec le prontosil de Mietsch et Klarer (sulfamido-chrysoïdine).

Domagk emploie des cultures de streptocoques hémolytiques sur bouillon d'œuf âgées de 24 heures et qui, administrées à des souris à la dose de 0,3 cc. d'une dilution de ces cultures au 1/100.000^e entraînent la mort des témoins dans les 24 heures suivant l'injection. Domagk emploie une dose dix fois mortelle, par voie intra-péritonéale.

En 24 à 48 heures tous les témoins sont morts. Les animaux traités reçoivent des doses de prontosil variant entre 1/10^e et 1/50^e de la dose maxima tolérée, par voie sous-cutanée ou buccale. Le traitement est poursuivi pendant les trois à cinq jours après l'inoculation. On obtient ainsi chez la plupart des animaux une survie relativement très longue, et un pourcentage fort important de guérisons définitives.

Dans une autre série d'expériences, Domagk obtient par ailleurs une action remarquable contre l'infection streptococcique chronique chez le lapin, accompagnée de gonflement articulaire, et d'endo-

cardite. Ici, le résultat n'a pu cependant être obtenu qu'à des doses notablement plus élevées.

Voici enfin quelques conclusions de Domagk concernant l'action du médicament sur l'organisme:

Il n'y a ni perte de poids ni altération de l'état général.

Aucune altération, aucune modification de l'état des voies urinaires n'a pu être mise en évidence. Il n'y a eu ni lésions rénales, ni apparition de cylindres, albumine, globules blancs ou rouges dans les urines.

La formule sanguine n'a pas été modifiée.

Il n'y a eu aucune réaction des muscles lisses de l'utérus et de l'intestin.

II. — Voici maintenant un résumé des conclusions auxquelles furent amenés Levaditi et Vaisman à la suite des expériences poursuivies avec le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine:

1° *Activité curative.*

Levaditi infecte des souris par voie intra-péritonéale avec des doses de 0.3 cc. d'une culture de streptocoque hémolytique M. Le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine est ensuite administré per os, à la dose de 0,005 grs pour une souris de 20 grammes.

En 24 à 30 heures tous les témoins succombent. Les animaux traités survivent pendant environ six jours; cette survie atteint souvent une durée de dix

à dix-sept jours, après injection de la même dose, également unique, par voie sous-cutanée.

En répétant les injections, il est fréquent d'observer des guérisons définitives. Enfin, cette activité ne se manifeste que si la première injection est pratiquée dans les huit heures suivant l'inoculation.

2° *Activité préventive.*

Le rubiazol se montre actif d'une façon préventive, à condition que les animaux soient inoculés 48 heures au plus tard après le traitement prophylactique.

Ces conclusions confirment donc entièrement les résultats expérimentaux de Domagk. D'autre part, de nombreux essais furent ultérieurement entrepris avec des souches streptococciques différentes, de virulence variable. Les résultats, légèrement divergents, suivant les souches et les doses employées, présentent cependant le caractère commun de retarder dans tous les cas la mort des animaux, avec un pourcentage toujours très considérable, atteignant en moyenne 75 % de survies définitives.

III. — Le champ des recherches fut peu après singulièrement élargi à la suite de la découverte par les collaborateurs de Fourneau des propriétés thérapeutiques, également fort importantes, du para-amino-benzène-sulfamide. La coupure, tout au moins par benzène-sulfamide. La coupure, tout au moins par

tielle de l'azoïque 1, donnant naissance dans l'organisme à l'amino-sulfamide étant d'autre part prouvée, un problème nouveau, d'un intérêt primordial, devait tout naturellement attirer l'attention des expérimentateurs, concernant d'une part la vérification de la théorie émise par Tréfouel, Nitti et Bovet sur le mode d'action de ces différents dérivés et, d'autre part, la comparaison de leurs activités thérapeutiques respectives.

Si en effet, ainsi que le supposent les collaborateurs de Fourneau, l'organisme fait la coupure de la sulfamido-chrysoïdine pour en retirer la partie non azoïque, seule active, à quoi bon, dès lors, surcharger l'organisme d'une molécule complexe et inactive et lui laisser le soin d'en extraire le composant vraiment agissant, lorsque ce composant seul peut être sans difficulté aucune administré directement au malade, sans que l'action thérapeutique désirée en soit de quelque façon que ce soit modifiée ?

Voici donc quelques résultats expérimentaux obtenus à la suite de ces travaux et mettant en évidence l'activité comparée des deux produits.

1° Expérience de MM. Nitti, Tréfouel et Bovet.
— Inoculation des souris par voie intra-péritonéale. Traitement immédiatement avant l'infection et le lendemain avec 0,0025 gr. d'amino-sulfamide ou de sulfamido-chrysoïdine, par voie buccale.

Les traitements sont effectués sur deux séries

de dix animaux chacune. Cinq jours après le début de l'expérience, le nombre d'animaux vivants était dans les séries traitées par l'amino-sulfamide et l'azoïque, respectivement de 7 et de 5. Ce résultat s'est maintenu sans changement dans les jours suivants.

2° Autre expérience des mêmes auteurs. — La technique employée et le nombre de sujets furent les mêmes que dans l'expérience précédente. Le nombre de survies définitives a été de quatre pour l'amino-sulfamide. Un seul animal a survécu dans la série traitée par le sulfamido-chrysoïdine.

3° Expérience de Buttle, Gray et Stephenson. — Les animaux, au nombre de 12 pour chacune des deux séries, furent inoculés par des streptocoques de souche Richard, par voie intra-péritonéale (environ 50.000 streptocoques).

Ils furent traités avec des doses de 2 mgrs per os, immédiatement après l'injection, sept heures après, et les 1^{er}, 2^e, 3^e, 4^e, 6^e, 9^e et 12^e jours suivants. Le nombre de survies définitives a été, à la suite de cette expérience, de six pour l'amino-sulfamide, de deux seulement pour la sulfamido-chrysoïdine.

4° Expérience de Levaditi. — Les animaux, au nombre de cinq dans chacune des deux séries, furent inoculés avec 0,3 cc. d'une dilution au 1/1.000^e de la souche streptococcique M. et traités par 0,010 gr. de produit par voie sous-cutanée. Le nombre des

survies définitives a été pour l'amino-sulfamide et la sulfamido-chrysoïdine, respectivement de 2 et de 1.

5° Autre expérience conduite dans le service du prof. Levaditi et rapportée par Girard. 110 souris furent inoculées par voie intra-péritonéale avec 0,3 cc. d'une culture de streptocoques hémolytiques diluée au 1/1.000°. Des doses égales des deux produits furent administrées dans les deux séries : 5 mgrs au moment de l'inoculation; 2 mgrs les 2^e, 3^e, 4^e et 5^e jours. Le nombre de survies définitives atteignit 56% dans la série sulfamido-chrysoïdine et 8% dans l'autre.

6° Expérience de Rosenthal, Bauer et Branham. — Souche streptococcique 1685. Traitement trois jours de suite à la dose de 10 mgrs pour l'amino-sulfamide et 17 mgrs pour la sulfamido-chrysoïdine; par voie sous-cutanée. Le nombre de survies était respectivement de 8 et de 1 pour chacune des séries (10 animaux par série).

7° Expérience de Long et Bliss. — Souche G. 203. Traitement avec une dose totale de 0,090 de sulfanilamide en 7 jours et de 0,181 en 6 jours de prontosil S, par voie sous-cutanée. Six souris par série. Nombre de survies : 6 après sept jours et 2 au 16^e jour suivant l'inoculation pour la série de l'amino-sulfamide, 3 et 1 après des délais identiques dans la série de l'azoïque.

Ces expériences, parfois contradictoires en ap-

parence, appellent cependant les quelques observations suivantes :

1° Elles ne furent bien souvent conduites que sur des séries d'animaux fort peu nombreuses (six à douze). Les aléas du travail de laboratoire, l'incertitude extrêmement fréquente quant à l'origine de ses animaux dans laquelle est placé l'expérimentateur, les divers traitements auxquels ceux-ci furent déjà antérieurement soumis, les affections dont ils ont été atteints, des impondérables de toutes sortes, enlèvent toute garantie de certitude aux expériences poursuivies sur un nombre d'animaux insuffisant. Il est en effet possible, ainsi que le fait remarquer fort justement Girard, « d'extraire d'un cahier de laboratoire deux protocoles ainsi établis qui démontrent exactement le contraire l'un de l'autre ».

Cette observation étant faite, l'essai de Girard acquiert, du fait du nombre relativement considérable d'animaux utilisés (110), une importance primordiale.

2° L'expérience de Rosenthal est conduite avec des modes d'administration de l'agent thérapeutique différents : suspension huileuse contre solution aqueuse.

3° Dans l'expérience Long et Bliss, l'optimum de la dose curative de sulfamido-chrysoïdine se trouve fortement dépassé par suite d'administration de doses trop élevées.

4° Toutes les expériences mentionnées ci-dessus utilisent le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, ou l'azoïque 1, du fait de leur date déjà assez éloignée.

Si une certaine contradiction peut subsister encore en ce qui concerne l'activité respective des azoïques et des sulfamides, il ne peut plus en être de même si l'on tient compte du fait que l'azoïque 4 possède des propriétés curatives très nettement supérieures (10 fois plus fortes, dit Girard) à celles du chlorhydrate. (Azoïque 1.)

Rapportons à cet effet une expérience des plus significatives étant surtout donné le nombre considérable d'animaux employés, de Gley, et mettant en évidence d'une façon des plus nettes cette supériorité, dans le domaine expérimental.

Gley inocule par voie intra-péritonéale cent cinquante souris avec 0,5 cc. d'une culture de streptocoques de moyenne virulence, diluée au 1/20°. On administre par voie sous-cutanée des doses de 2,5 mgrs avant l'inoculation et le 2°, 3°, 4° et 5° jours suivants.

Tous les témoins étant morts le troisième jour au plus tard après l'inoculation, on obtient chez les animaux traités 34% de survie définitive avec la sulfamido-chrysoïdine contre 66% avec la carboxy-sulfamido-chrysoïdine.

Notons par ailleurs que tous les travaux de laboratoire ont prouvé définitivement que si les azoï-

ques jouissaient d'une activité exclusivement anti-streptococcique et n'étaient susceptibles d'agir que dans une très faible mesure à l'égard de quelques autres germes, demeurant sans aucun effet notable sur les staphylocoques, le bacille de Friedländer, le para-B et les ultra-virus, faisant ainsi preuve d'une spécificité remarquable, par contre les dérivés incolores possèdent un pouvoir plus vaste s'exerçant à la fois sur les streptococcies et certaines autres affections telles que les gonococcies ou les méningococcies, élargissant ainsi singulièrement le domaine des applications cliniques de ces substances.

Il semble résulter de ces quelques faits expérimentaux que l'activité de tous ces produits, quels qu'ils soient, contre les affections streptococciques n'est plus guère contestable à l'heure actuelle.

Parmi ces produits, une place spéciale semble revenir ainsi que le prouve l'expérience de Gley, à la carboxy-sulfamido-chrysoïdine grâce à son pouvoir antistreptococcique nettement plus considérable que celui des autres substances.

Signalons enfin qu'une certaine activité de la sulfamido-chrysoïdine a pu être également mise en évidence dans les infections à méningocoque, staphylocoque, colibacille, et brucella. Cette activité est cependant moindre à l'égard de ces germes que celle des sulfamides incolores dont un des caractères essentiels consiste en la très grande polyvalence de ces substances.

MODE D'ACTION

I. — Domagk avait constaté, dès ses premiers travaux, l'inactivité in vitro de la sulfamido-chrysoïdine et en conclut que cette substance agissait, non pas à la manière d'un antiseptique directement sur le germe, mais en faisant intervenir un facteur indéterminé dépendant vraisemblablement de l'organisme, et qui ne semblait pouvoir être autre que l'ensemble des moyens de défense de ce dernier.

Levaditi et Vaisman ensemencent une goutte de culture de streptocoques de 24 heures dans un tube à essai contenant 10 cc. de bouillon sérum de cheval et 0,5 cc. de rubiazol en solution à 25 0/00. Les streptocoques ont pullulé sans être influencés par la présence du médicament.

Confirmant ainsi les travaux de Domagk, ces auteurs sont amenés à expliquer l'action curative exercée in vivo par l'action stimulante du produit sur les moyens de défense naturels dont dispose l'organisme pour lutter contre le germe infectant.

II. — Une action directe, antiseptique, des dérivés antistreptococciques semblait donc devoir être définitivement exclue lorsqu'en 1935 d'autres considérations intervinrent. Les collaborateurs de

Fourneau, prouvant dans des expériences que nous avons déjà citées que le para-amino-benzène-sulfamide (1162 F.) était également doué de propriétés thérapeutiques analogues, firent une constatation du plus haut intérêt: le sulfanilamide était, — différenciant en ceci des azoïques, — actif *in vitro*; en effet, plusieurs expériences de ces auteurs mirent en évidence une action bactériostatique et aussi légèrement bactéricide de ce produit.

Dès lors, deux questions du plus haut intérêt se posèrent :

1° L'action de la sulfamido-chrysoïdine peut-elle être expliquée par la scission *in vivo* de ce produit, mettant ainsi en liberté le sulfamide qui agirait alors, à la façon d'un antiseptique, directement sur le germe?

2° Le noyau sulfamidé constitue-t-il l'élément actif et seul actif de la sulfamido-chrysoïdine ?

1° *La sulfamido-chrysoïdine n'agit-elle que par l'intermédiaire du sulfamide qui la compose?*

A) On sait que la sulfamido-chrysoïdine se scinde *in vitro* assez facilement en para-amino-benzène-sulfamide et en triamino-1:2:4-benzène suivant une réaction déjà décrite. Sisley avait par ailleurs démontré que le colorant azoïque était partiellement réduit dans l'organisme du chien avec scission en ses deux éléments constituants.

B) Fuller, après avoir mis au point une méthode de dosage de l'amino-sulfamide dans l'urine, démontre qu'après administration de sulfamido-chrysoïdine, 75% de ce dernier produit étaient éliminés sous forme réduite. De plus, cet auteur détecte la présence d'amino-sulfamide dans le sang après administration de prontosil.

Kellner, dans sa thèse de Paris (1936), consacrée à l'étude de l'élimination de la sulfamido-chrysoïdine, ne retrouve dans l'urine que 22% seulement du produit injecté.

C) Une création d'allergie positive avec le triamino-benzène peut être observée à la suite d'administration de sulfamido-chrysoïdine dont la coupe pure dans l'organisme paraît être ainsi prouvée une fois encore.

Ces différentes constatations semblent effectivement démontrer que le sulfamido-chrysoïdine se coupe dans l'organisme, tout au moins en partie, en triamino-benzène et para-amino-benzène-sulfamide. D'autres arguments s'opposent cependant à des conclusions trop hâtives quant au mode d'action de ce produit.

A) Si la scission, en partie tout au moins, de la sulfamido-chrysoïdine et de son chlorhydrate dans l'organisme peut être à la suite de ces expériences considérée comme indiscutable, il n'en est pas de même pour la carboxy-sulfamido-chrysoïdine. L'azoïque 4 est en effet plus stable que le chlorhydrate

et, à la suite de son administration, seul un pourcentage minime d'amino-sulfamide peut être retrouvé dans les urines. Ici, la coupure ne porte donc que sur une petite fraction tout au plus de la dose totale absorbée; et cependant, le carboxy-sulfamidochrysoïdine, malgré la quasi-égalité des poids moléculaires de ces deux substances, n'est-elle pas plus active encore que le chlorhydrate?

B) Ainsi que nous l'avons déjà spécifié, d'autres dérivés incolores à fonctions sulfure, sulfoxyde, sulfamide et sulfone, sont également doués d'une activité thérapeutique incontestable. Il serait toutefois difficile d'admettre que tous ces dérivés à fonctions si différentes n'agissent qu'après s'être préalablement transformés en para-amino-phényl-sulfamide. Tout au plus saurait-on en conclure que l'activité de tous ces produits paraît liée au soufre et à sa position occupée par rapport au groupement NH^2 dans le noyau benzénique.

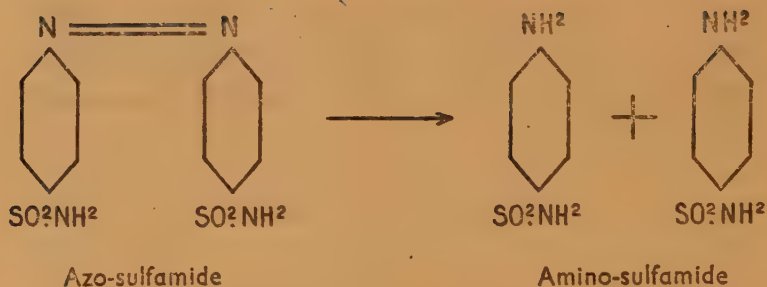
C) Meyer et Goissedet ont établi qu'on exaltait les propriétés thérapeutiques de l'amino-sulfamide chez la souris en fixant un radical benzyle sur un atome d'azote de cette substance. La possibilité d'accroître le pouvoir curateur de l'amino-sulfamide, en alourdissant sa molécule d'un poids presque égal au radical inerte, cadre mal, dit Girard, avec l'hypothèse de Tréfouël. En effet, si l'adjonction de ce radical exalte le pouvoir thérapeutique, on peut facilement admettre qu'il en est de même lors de l'ad-

jonction de la chrysoïdine au sulfamide. Et cependant, cette adjonction, quelle qu'elle soit, fait perdre à l'amino-sulfamide ses propriétés thérapeutiques in vitro.

D) Des publications fort nombreuses ont mis ces dernières années en évidence la polyvalence d'action des sulfamides incolores à l'égard des infections à cocci. Si en effet la sulfamido-chrysoïline et ses dérivés azoïques possèdent une action élective, exclusive même à l'égard des streptocoques, il n'en est plus de même pour les dérivés organiques du soufre dépourvus du groupement tinctorial, lesquels présentent une activité fort importante à l'égard de germes autres que le streptocoque, comme par exemple le méningocoque, le pneumocoque, le staphylocoque, le gonocoque.

Si le para-amino-benzène-sulfamide est — et le fait paraît indiscutable — actif à l'égard de tous ces germes, comment expliquer que la sulfamido-chrysoïdine, donnant dans l'organisme naissance à jusqu'à 75% d'amino-sulfamide, soit totalement dépourvue d'activité contre ces différentes infections ?

E) Il existe un dérivé azoïque de l'amino-sulfamide pouvant donner naissance à deux molécules d'amino-sulfamide. Cette substance, l'azo-benzène-disulfamide, assez instable, est susceptible de se scinder, produisant ainsi son propre poids d'amino-sulfamide. (Girard.)



Ce corps présente un pouvoir anti-streptococcique extrêmement faible en comparaison avec celui de l'amino-sulfamide. En effet, dans des expériences poursuivies sur des souris infectées par la technique habituelle déjà décrite et après administration d'une dose égale d'amino-sulfamide ou d'azo-sulfamide (10 mgrs per os) le pourcentage de survies définitives n'a été que de 20 % dans la série de l'azo-sulfamide contre 50 % dans celle de la sulfanilamide.

Or, si la coupure suffisait à elle seule à expliquer l'activité de ces substances, il semblerait plus naturel d'obtenir des résultats curatifs analogues, sinon identiques, dans les deux séries d'expériences.

Il résulte de ces faits que si la coupure peut être, en partie tout au moins, considérée comme certaine, elle ne saurait cependant expliquer à elle seule l'activité des azoïques. Nous avons vu, en effet, que cette coupure ne portait que sur une partie insignifiante de l'azoïque 4; celui-ci doit donc avoir une activité propre, indépendante de l'amino-sulfamide faisant partie de sa structure chimique.

2° *L'amino-sulfamide possède-t-elle une action directe à l'égard du streptocoque et cette action suffit-elle pour expliquer l'activité des dérivés azoïques ou incolores?*

A) De nombreux auteurs ont repris l'étude de l'activité des sulfamides in vitro. Si certains d'entre eux ont contesté la propriété bactéricide, la plupart ont été néanmoins d'accord pour confirmer l'existence d'une activité bactériostatique assez importante et en tous cas supérieure aux légères propriétés analogues qui ont été constatées à quelques reprises avec les azoïques.

B) Colebrook, Buttle et O'Meara mélangent du bouillon ou du sang défibriné d'homme, de souris, de lapin ou de cobaye à des quantités adéquates d'amino-sulfamide au 1/18.000°. Le mélange ainsi obtenu est ensemencé avec une très petite quantité de streptocoques.

Ils constatent un assez net phénomène bactériostatique et, dans une certaine mesure, une action bactéricide.

Fourneau et ses collaborateurs confirment ces expériences.

C) Bliss et Long rapportent l'expérience suivante :

On additionne une culture sur bouillon de streptocoques hémolytiques de prontosil S. et, dans une autre série d'expériences, de chlorhydrate de

cystéine. On ne remarque, dans aucun de ces milieux, une inhibition quelconque des streptocoques.

Une troisième expérience est alors effectuée dans laquelle le bouillon de culture est additionné simultanément des deux substances précédentes : prontosil S. et chlorhydrate de cystéine.

Le chlorhydrate de cystéine réduit le prontosil ainsi qu'en témoigne la décoloration du produit. On constate alors une inhibition assez forte du streptocoque dans ce dernier milieu.

Ainsi se trouve donc démontré un certain degré de pouvoir bactériostatique du para-amino-benzène-sulfamide. Il semblerait logique, à la suite de ces constatations, d'admettre que l'amino-sulfamide constitue en effet, conformément à l'hypothèse de Nitti, Tréfouël et Bovet, l'élément actif proprement dit des azoïques et agit directement sur le germe, la sulfamido-chrysoïdine n'étant active qu'après doublement préalable dans l'organisme.

Nous venons cependant de voir que la carboxy-sulfamido-chrysoïdine, plus active que le chlorhydrate, est aussi plus stable; cette grande activité contraste avec le petit pourcentage de cette substance coupée dans l'organisme et l'inactivité *in vitro* de cette dernière.

Ce fait infirme donc assez considérablement la théorie d'une action exclusivement directe. D'autre

part, d'autres arguments non moins éloquents s'opposent à une pareille conclusion.

A) La trypaflavine, germicide puissant, détruisant in vitro le streptocoque à la dose de $1/1.280.000^e$, ne détermine in vivo qu'un simple retard de la mortalité de l'animal d'expérience. Il serait donc surprenant, disent Levaditi et Vaisman, que l'amino-sulfamide, dont le pouvoir bactériostatique in vitro est infiniment plus faible, puisse être considéré comme agissant d'une façon exclusivement directe.

B) Voici un autre argument de ces mêmes auteurs :

Si l'on admet que l'amino-sulfamide agit directement sur le germe, il en résulte que ce médicament doit exercer, porté au contact même du germe, une action curative au moins aussi importante, plus importante même que lors de l'administration par voie buccale.

Levaditi et Vaisman, après avoir infecté des souris par voie intra-péritonéale, injectent par cette même voie l'amino-sulfamide. Dans d'autres séries d'expériences le médicament est administré par voie buccale. On constate, à la suite de ces essais, que l'injection intra-péritonéale de l'agent thérapeutique entraîne un nombre de survies définitives sensiblement inférieur à celui qu'on obtient par ingestion de ce produit.

Un résultat analogue est obtenu si l'on remplace l'amino-sulfamide par l'azoïque.

Ces données sont confirmées par Meyer, qui constate que l'efficacité du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine ou de l'amino-sulfamide injectés dans le péritoine en même temps que la dose infectante, n'est nullement supérieure à celle obtenue par administration par voie sous-cutanée ou buccale.

C) Burgers démontre que le sérum additionné d'amino-sulfamide ou de rubiazol n'acquiert jamais de propriétés bactéricides, quel que soit le sérum employé. Il constate de même que le sérum d'animal ayant reçu une dose assez considérable du produit est dépourvu de tout pouvoir antiseptique, le résultat étant le même si l'on emploie le sang total à la place de sérum. De plus, qu'il s'agisse d'individus sains ou malades, le traitement ne confère pas ou n'augmente pas le pouvoir bactéricide du sang.

D) Le para-amino-benzène-sulfamide possède une certaine activité à l'égard du bacille d'Eberth, et pourtant aucun pouvoir bactériostatique *in vitro* n'a pu être mis en évidence.

Il résulte de ces faits que :

1° L'activité directe ne suffit pas à elle seule à expliquer l'action curative de l'amino-sulfamide.

2° On ne peut expliquer l'activité des azoïques

par le seul dédoublement de ces substances, partiel ou total, en amino-sulfamide.

Quel est donc le mode d'action de ces substances? Nous sommes dans l'obligation d'avouer qu'il est impossible, à l'heure actuelle, de répondre d'une façon définitive à cette question. Aucune des hypothèses proposées jusqu'à ce jour n'est à l'abri de critiques; aucun fait expérimental ou clinique ne semble pouvoir nous donner une indication précise.

Le médicament n'agit pas sur les toxines microbiennes ou tout au moins n'agit pas que sur elles. La stérilisation du liquide des pleurésies purulentes observée à de nombreuses reprises semble le prouver d'une façon certaine. Dans la lutte qui s'engage dans l'organisme entre le germe et le pouvoir de défense naturel de l'animal d'expérience et du malade, l'agent chimio-thérapique intervient sans aucun doute, soit en diminuant la résistance du microbe, soit en exaltant les propriétés virulicides de l'organisme. Il ne nous est pas possible cependant de déterminer laquelle de ces deux modalités d'action correspond à la réalité.

Quelques faits nouveaux ont été ces derniers temps publiés qui, bien que n'apportant pas la solution définitive du problème, constituent cependant autant d'indications non négligeables concernant le mécanisme de cette activité thérapeutique.

Lorsqu'on injecte le rubiazol sous la peau, on constate une coloration vitale élective intéressant surtout les éléments pigmentaires faisant partie du

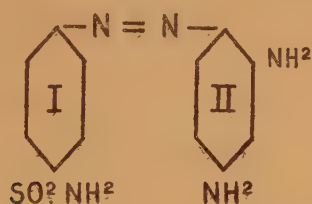
système tropho-pigmentaire de Borrel et qui sont d'origine réticulo-endothéliale. Il est possible que cette coloration règle la dispersion et la fixation électives de l'élément tinctorial (chrysoïdine) sur certains tissus ou certains éléments cellulaires, à l'exclusion des autres. Il est possible que cette fixation se fasse sur des éléments cellulaires ou autres de l'organisme dont le rôle est de bloquer le pouvoir d'assimilation du microbe à l'égard des matériaux nutritifs mis à sa disposition par l'organisme.

Il est possible également que la substance agisse en se fixant directement sur le germe et en diminuant ainsi sa résistance. Cette hypothèse expliquerait tout au moins l'action élective de la sulfamido-chrysoïdine contre le streptocoque, contrastant d'une façon si curieuse avec la polyvalence des sulfamides; on connaît le haut degré d'affinités tinctoriales électives des microbes. Le streptocoque — la chose ne nous paraît pas impossible — « prend la chrysoïdine », comme il prend le Gram; la chrysoïdine serait incapable de se fixer sur d'autres germes d'où inaction du produit à leur égard.

Levaditi, Béquignon et Reinié favorisent la création de granulomes inflammatoires, bactériens ou non, par inoculation intra-péritonéale de suspensions de tapioca, d'évestine, de charbon animal, d'émulsion de bacilles de Koch ou de *pasteurella avicida*. Ils constatent qu'il se forme, après administration de sulfamido-chrysoïdine per os, des dépôts ou des granulations intra-péritonéaux au contact des

follicules et des granulomes inflammatoires. Ces dépôts sont constitués par des grains amorphes ou cristallisés d'azoïque entourés de tissu riche en monocytes, en fibroblastes et surtout en polynucléaires. La disposition de ces dépôts est très nettement péri-vasculaire.

On peut en conclure que le deuxième noyau des azoïques n'est pas, ainsi qu'on l'a parfois supposé, absolument inutile. Si le noyau I est peut-être vecteur de l'activité thérapeutique proprement dite, c'est du noyau II, porteur du groupement tinctorial, que dépendrait par contre l'aptitude de la substance à se fixer sur tel ou tel tissu de l'organisme,



comme par exemple le tissu réticulo- endothélial (Levaditi) ou le corps microbien lui-même.

La concentration de la substance active sur les corps microbiens est, comme le pense Girard, « La seule hypothèse qui puisse expliquer les différences d'action des azoïques sur les infections streptococciques »

D'une façon plus générale, il se pourrait que les produits, quels qu'ils soient, agissent en empêchant l'encapsulation des streptocoques. Bordet a ré-

vélé l'importance primordiale de ce processus. Le fait, décrit par Levaditi, que le médicament cesse d'agir lorsque l'infection des animaux d'expérience est faite, non plus par des cocci en chainettes cultivés *in vitro*, mais par des streptocoques prélevés dans la cavité coelomique de sujets ayant succombé à une septicémie streptococcique, — autrement dit, avec des germes déjà encapsulés — serait en faveur de cette hypothèse.

Cette explication, tout hypothétique, et qui n'est basée sur aucun fait expérimental ou clinique précis, en vaut un autre. Elle aura au moins l'avantage pratique d'attirer notre attention sur la nécessité d'un traitement précoce et à des doses d'emblée suffisantes.

En résumé, aucune conclusion définitive n'est permise à l'heure actuelle quant au mode d'action des dérivés organiques du soufre. L'avenir, nous l'espérons, apportera à cette question la réponse qu'elle mérite. Il est fort possible que cette réponse soit différente, de toutes celles, nous le voyons assez nombreuses, proposées jusqu'à ce jour.

LA TOXICITE

La plupart des dérivés organiques du soufre utilisés actuellement en thérapeutique humaine ne sont malheureusement pas dépourvus d'une certaine toxicité rendant leurs applications particulièrement délicates et nécessitant, d'après les conclusions de la plupart des auteurs, une vigilance exceptionnellement attentive pendant toute la durée de l'administration du médicament.

L'innocuité quasi-absolue des azoïques contraste ici d'une façon extrêmement frappante avec cette toxicité fort importante des dérivés incolores. C'est elle qui contribua pour une large part à déterminer notre choix dans le traitement des quelques cas de pleurésies purulentes rapportées dans cet ouvrage. Il nous a paru donc utile de consacrer ce chapitre à la revue des principaux accidents et incidents observés lors de l'administration de dérivés de chacune de ces deux séries de substances.

D'une façon générale, disons que les accidents observés, bien que fort nombreux et se rapportant à presque tous les appareils de l'économie, présentent cependant le caractère commun de reproduire

dans chacun de ces systèmes des phénomènes toxiques assez semblables et se manifestant cliniquement par une symptomatologie analogue dans la plupart des cas observés jusqu'à ce jour. D'autre part, la gravité de ces accidents, à doses égales, varie, de même que le tissu atteint, d'une observation à l'autre. Il semble bien que les accidents graves, en dehors de cas particuliers d'idiosyncrasie, de sensibilité particulière, spéciale et imprévisible de l'organisme, soient dus en majeure partie au traitement ambulatoire, rendant difficile la surveillance dont doivent faire l'objet les malades soumis à ce traitement.

ACCIDENTS DES DÉRIVÉS INCOLORES

ACCIDENTS IMMÉDIATS.

Ce sont des accidents d'intolérance, plus rarement de biotropisme, apparaissant dans les dix premiers jours de l'administration du produit et même, dans les cas il est vrai très rares, dans les quelques heures suivant l'ingestion.

Ces manifestations sont en général assez bénignes. On a observé surtout :

— de la céphalée, de l'asthénie, quelques maux de tête, une somnolence, quelques vertiges ou étourdissements, un brusque amaigrissement, de l'oligurie, avec albuminurie et phosphaturie, et, enfin, des phénomènes d'ordre anaphylactique, avec urticaire,

larmoiement, hypersécrétion nasale et bronchique, etc...

La fréquence de ces incidents est extrême. Certains auteurs affirment en avoir notés, avec les sulfamides, dans 50% et plus des malades ainsi traités. Ils sont presque toujours bénins et les manifestations cessent dès l'arrêt de la médication.

ACCIDENTS PRÉCOCES.

Il s'agit ici d'accidents parfois autrement graves et leur très grande fréquence nécessite une surveillance extrêmement soigneuse de tous ces malades. Il s'agit de manifestations très diverses, sans prédilection pour tel ou tel organe ou tissu de l'organisme.

Accidents nerveux. — Des crises nitritôides ont été très fréquemment observées. Citons ici les observations de Levaditi, de Weil-Hallé, Meyer et Tiffeneau et autres.

Doukan rapporte deux cas d'ictus au cours de traitements sulfamidés antigonococciques, avec perte de connaissance pendant 24 heures, signes méningés et anurie chez l'un des sujets, myalgies, amaurose, coma, signe de Kernig chez l'autre.

Favre et Chanical présentent deux malades avec syncope ou tendance syncopale et dont un avait été

atteint d'une cécité passagère d'une durée d'environ une heure.

Des accidents convulsifs, des paralysies, des polynévrites, ont été enfin rapportées par de nombreux auteurs.

Accidents sanguins. — Ce sont les accidents de beaucoup les plus fréquents et parmi lesquels la cyanose tient la première place. D'innombrables cas de cette dernière ont été rapportés par la plupart des auteurs de tous pays. Lockwood, dans une étude très détaillée sur les accidents observés au cours des traitements sulfamidés et portant sur un nombre de malades très considérable, affirme que la cyanose peut être observée dans 20 % des cas chez les enfants et 50% des cas chez les adultes.

Cette manifestation serait due assez souvent, d'après certains auteurs, à une modification assez profonde du sang, se traduisant à l'examen de laboratoire par la méthémoglobinémie et la sulfhémoglobinémie. Cette cyanose, régressant dans certains cas dès l'arrêt du traitement (Fiessinger, Albeaux Fernet et Tiffeneau), est au contraire, dans d'autres observations, extrêmement grave et intense (Soulié et Moret) et parfois même mortelle (Berg et Holtzman).

Accidents cutanés. — Ils sont de plusieurs ordres : il s'agit tantôt d'éruptions morbiliformes (Castagnol) ou scarlatiniformes (Lebeuf), tantôt d'é-

rythème, localisé assez souvent à la face, au cou, d'œdème de la face. Un cas d'érythème diffus a été signalé également par Blechman et François.

De nombreuses observations de photosensibilisation ont été enfin rapportées, analogue à celle se produisant parfois lors du traitement acridinique.

Appareil urinaire. — Des cas assez nombreux de rétention rénale, d'hématurie, cylindrurie, élévation de la constante d'Ambard, d'acidose, ont été publiés par de différents auteurs (Janet, Gougerot, Bouchard, Gouverneur, Jaubert et Motz).

On a observé, enfin, des réactions thermiques, des troubles digestifs avec vomissements et diarrhée, de nombreux cas d'atteinte hépatique et biliaire.

ACCIDENTS TARDIFS.

Ils se produisent alors que la médication a été suspendue depuis un temps plus ou moins considérable. Là encore, les manifestations sanguines occupent une place particulièrement importante. Outre les sulfhémoglobinémies et les méthémoglobinémies, les manifestations décrites semblent porter surtout à cette phase sur la quantité des éléments figurés du sang et se traduisent par des accidents d'anémie et de leucopénie assez fréquemment enregistrés. Schwartz, Garwin et Koletsky rapportent un cas d'anémie hémolytique à évolution extrêmement

rapide. Un accident analogue a été signalé par Roy et Kracke. Les médicaments semblent léser plus particulièrement les globules blancs (de nombreux cas de chute du taux des globules blancs et de leucopénie décrits par Bigler et Klifton, et autres).

De nombreux cas d'agranulocytose très souvent mortelle ont été publiés un peu partout, faisant de cette affection un des plus graves et plus fréquents accidents de la chimiothérapie.

D'autres manifestations sanguines ont été également observées à de nombreuses reprises : quelques cas de polyglobulie réactionnelle, augmentation des grands et moyens mononucléaires, éosinophilie, abaissement du CO^2 plasmatique, plus rarement neutropénie.

Janet rapporte 13 cas de mort par troubles profonds de l'hématopoïèse, avec altération importante des petits vaisseaux et purpura hémorragique.

Signalons d'autre part l'azoospermie, un des plus graves et plus fréquents accidents tardifs des sulfamides, parfois passagère, mais stérilisant malheureusement dans d'autres cas le malade d'une façon définitive. Les innombrables observations publiées ces derniers temps dans tous les pays témoignent de l'importance de ces accidents.

D'autres manifestations tardives se traduisent enfin par des toxidermies, des signes les plus divers d'intoxication nerveuse, hépatique ou rénale de gravité variable.

Leur étude plus détaillée n'entre pas dans le cadre de cet ouvrage.

Causes favorisantes. — Ces multiples incidents et accidents que nous venons de passer rapidement en revue sont souvent imprévisibles; dans d'autres cas, ils semblent dépendre d'un certain nombre de causes favorisantes utiles à connaître.

Nous ne ferons que mentionner la prédominance de ces accidents chez les femmes, ou même chez certaines races, observée par quelques auteurs. Hormis ces remarques d'un intérêt tout théorique, d'autres causes signalées un peu partout présentent une importance plus considérable et qui, dans un certain nombre de cas, constitueront dans l'avenir autant de contre-indications plus ou moins absolues de la thérapeutique sulfamidée.

Durel a signalé l'influence néfaste de certaines associations médicamenteuses parmi lesquelles les dérivés auriques, arsenicaux et les sulfates, occupent une place prépondérante.

D'autres accidents semblent dus au traitement ambulatoire, mettant les malades hors de toute surveillance médicale tellement indispensable dans la thérapeutique par les sulfamides.

Enfin, à l'avis de nombreux auteurs, le terrain semble jouer ici plus encore qu'ailleurs un rôle de premier ordre. Les accidents se produisent avec une fréquence nettement plus grande chez les rénaux,

les hépatiques, les anémiques, les urticariens, les asthmatiques, les dysglandulaires.

Le choix du produit n'est d'ailleurs pas dépourvu d'importance. Ainsi par exemple certains auteurs auraient remarqué que les accidents seraient relativement moins fréquents avec le 1399 F. qu'avec le 1162 F. (Martin et Delaunay.)

ACCIDENTS DES CORPS ROUGES

La plupart des accidents que nous venons d'énumérer n'ont été observés qu'avec les dérivés incolores. L'inocuité des azoïques est par contre à peu près absolue, et seuls de très rares accidents peuvent être retrouvés dans la littérature.

Un certain nombre de phénomènes toxiques ont été occasionnés par des injections intra-veineuses de sulfamido-chrysoïdine. Ces manifestations furent d'ailleurs assez rares, se produisant d'après les calculs de Girard avec une fréquence de 1 p. 30 à 50.000 injections. Ce mode d'administration a été, à la suite de ces accidents, complètement abandonné.

Quelques intolérances stomacales, relativement peu nombreuses, ont pu être observées. Mentionnons, par ailleurs, le cas très curieux, rapporté par Sézary, d'un malade qui présentait des crises nitritoides chaque fois qu'il absorbait un seul comprimé de rubiazol et qui réagissait encore à la dose d'un seul centigramme. Ce cas, unique jusqu'à présent,

montre cependant d'une façon très éloquente à quel point certains accidents immédiats sont en général imprévisibles et, donc, absolument inévitables. Ils sont heureusement tout à fait exceptionnels.

Delotte rapporte un cas d'ictère avec albuminurie à 6,10 grs et hématurie chez une femme présentant une rétention placentaire infectée, à la suite de manœuvres abortives.

Un seul accident grave a été jusqu'à présent publié : il s'agit d'une agranulocytose mortelle signalée par Borst, à la suite d'un traitement par le prontosil flavum.

Enfin, la carboxy-sulfamido-chrysoïdine paraît être plus dépourvue encore de toute toxicité que le chlorhydrate. Seuls quelques cas d'intolérance se rapportant à six observations d'érythème et un faible état diarrhéique chez quelques nourrissons peuvent être inscrits au passif de cette substance. Un cas de néphrite apparue chez un albuminurique ancien a été cependant publié par Hanns. Etant donné l'affection rénale dont était déjà porteur ce malade, il n'est pas certain que cette néphrite ait été provoquée par l'administration du colorant azoïque. Du reste, nous avons déjà relaté les conclusions du Prof. Lemierre et Huguenin quant à l'inocuité pratique quasi absolue des dérivés de la sulfamido-chrysoïdine.

ÉTUDE CLINIQUE

Nous avons réuni dans ce chapitre toutes les observations déjà publiées et quelques-unes inédites de pleurésies purulentes guéries par un traitement *exclusivement médical* à l'aide de la carboxy-sulfamido-chrysoïdine.

Trois de ces observations ont été déjà rapportées : deux par MM. Fiessinger, Albeaux-Fernet et Tiffeneau; la troisième, étudiée dans un service dont nous faisons alors partie, par MM. Lévy-Valensi, de Sèze et Inbona. Les autres nous sont personnelles et jusqu'à présent inédites.

Toutes ces observations sont cellées de pleurésies purulentes d'origine streptococcique, survenues à la suite d'infections assez différentes, compliquant pour la plupart une grippe. Il s'agit, dans la plupart de ces cas, de pleurésies de la grande cavité et, dans quelques autres, de pleurésies enkystées, en général secondairement.

Signalons enfin que les cas qui sont ici présentés sont les seuls que nous ayons observés et que, par conséquent, lors de ces traitements chimiothérapiques, aucun échec total ou partiel, nécessitant

un recours au traitement chirurgical, classique, n'a été enregistré.

Ces observations contribuent, de plus, à montrer une fois encore la parfaite inocuité de la carboxy-sulfamido-chrysoïdine. Malgré les lésions diverses et les tares non négligeables dont étaient atteints la plupart de ces malades, aucun accident ou même incident n'a été noté; le traitement a pu être administré à notre guise sans qu'il eût été à un moment quelconque indispensable ou même, plus simplement, prudent de suspendre le traitement ou diminuer la dose quotidienne.

Enhardis par ces résultats, nous avons, dans le dernier de ces essais thérapeutiques, décidé d'augmenter assez sensiblement la dose quotidienne du produit. Là encore, la médication n'a provoqué aucun signe d'intoxication ou d'intolérance et a été parfaitement bien supportée par le malade.

OBSERVATION I (personnelle)

Amb... René-Jean, âgé de 45 ans, boulanger.

Entre à l'hôpital le 1 novembre pour angine, céphalée intense, toux et température à 39°4. Ces symptômes auraient apparu l'avant-veille au soir. L'interrogatoire nous apprend que, dans la quinzaine précédant ce début, le malade était atteint d'une grippe et que, le 13 novembre, le jour même de la défervescence de la température, il s'était rendu à son travail malgré le conseil de son médecin de garder la chambre.

L'examen montre une angine rouge bilatérale à prédominance à gauche, sans adénopathie, une toux quinteuse sans expectoration. Un léger point de côté est signalé à droite, gênant peu le malade. L'examen pulmonaire révèle une matité, s'étendant sur environ trois travers de doigts, à la base droite, s'accompagnant d'une diminution du murmure vésiculaire et d'abolition des vibrations. Il n'y a ni souffle pleural, ni égophonie, ni pectoriloquie aphone. De nombreux râles de bronchite disséminés aux deux poumons.

Le cœur est normal, la tension artérielle est de 14-7, le pouls à 100.

Le foie est augmenté de volume, ptosé. Le malade avoue s'adonner depuis environ quinze ans à l'alcool. Il signale quelques crises de subictère depuis trois ans environ, la dernière datant de quatre mois et demi. Le malade présente, de plus, des signes de spécificité très apparente (leucoplasie buccale, signe d'Argyll-Robertson) vérifiée ultérieurement par la réaction de Bordet-Wassermann.

Le 18 novembre, ponction pleurale ramenant environ 50 cc. d'un liquide purulent. Examen : forte réaction à polynucléaires, nombreuses cellules réticulo-endothéliales, présence de streptocoques à l'examen direct.

Un traitement de rubiazol est institué, à la dose quotidienne de 8 comprimés (carboxy-sulfamido-chrysoïdine).

Le 20 novembre, l'état reste stationnaire ; la température se maintient aux environs de 39°.

Le 23 novembre, les signes physiques semblent diminuer : la matité est moins franche, les vibrations sont de nouveau perçues. La température n'a cependant pas baissé, la toux persiste, ainsi que le point de côté.

Le 25 novembre, l'état général qui s'était depuis quelques jours légèrement altéré, semble s'améliorer. Le point de côté et la toux ont disparu. Une nouvelle ponction ne ramène qu'une très petite quantité de liquide séro-fibrineux (3 à 4 cc.) et dans lequel ni l'examen direct, ni l'ensemencement

ne permettent de retrouver de streptocoques. La température a baissé et oscille autour de 38°.

Le 5 décembre, la matité a entièrement disparu, de même que les signes de congestion. La température se maintient à 37°5. On suspend le traitement.

Le 10 décembre, la température baisse encore et redevient normale. Une radiographie pratiquée deux jours auparavant montre une pachypleurite résiduelle assez importante.

Le 23 décembre, les signes cliniques et fonctionnels restant satisfaisants, le malade quitte le service.

Son séjour à l'hôpital avait donc duré trente-six jours à peine; le traitement avait été poursuivi pendant dix-sept jours, la dose totale étant de 27 grs. Malgré les antécédents hépatiques et spécifiques assez chargés et l'hépatomégalie d'origine vraisemblablement éthylique dont il était atteint, le malade n'a présenté aucun signe d'intolérance hépatique ou autre. Aucune influence sur la spécificité n'a été observée.

Au cours de son séjour, deux examens ont été pratiqués montrant, le premier, à la date du 18 novembre:

Taux d'hémoglobine	80 %
Globules rouges	4.050.000
Leucocytes	8.600
Polynucléaires neutrophiles	67 %
Polynucléaires éosinophiles	7 %
Grands mononucléaires	3 %
Moyens mononucléaires et lymphocytes	24 %

Le 7 décembre:

Taux d'hémoglobine	80 %
Globules rouges	4.100.000
Leucocytes	3.300
Polynucléaires neutrophiles	58 %
Polynucléaires éosinophiles	4 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Grands mononucléaires	10 %
Moyens mononucléaires et lymphocytes	24,5 %
Myélocytes	2,5 %

Des examens d'urine furent pratiqués à plusieurs reprises, portant sur le sucre, l'albumine, les sels et les pigments biliaires. Ces examens ont toujours été négatifs en dehors d'une petite albuminurie passagère (simples traces) à l'examen pratiqué le 2 décembre et n'ayant pas pu être mise en évidence dans les jours suivants.

OBSERVATION II (personnelle)

M. Bo... François, 35 ans, ouvrier agricole.

Le 14 décembre, le malade, hospitalisé depuis huit jours pour syndrome fébrile aigu, avec malaise général, angine rouge banale, langue saburrale et constipation opiniâtre, fait une brusque ascension fébrile à 40°1. L'examen révèle une submatité à la base gauche et une très légère diminution du murmure vésiculaire. Quelques traces d'albumine dans les urines, oligurie. Quelques extra-systoles et un

assourdissement des bruits cardiaques. La tension est de 12-6 1/2, le poulx bat à 126.

Le malade ne présente pas d'antécédents significatifs d'aucune sorte. Ouabaïne, septicémine intra-veineuses.

Le 15, la température oscille entre 39°4 et 40°. Le poulx est à 110, régulier mais faible. Submatité de la base gauche.

Le 18 décembre, matité plus franche à la base gauche; souffle pleural, disparition du murmure vésiculaire et abolition des vibrations. Tension artérielle à 12 1/2-6 1/2. L'angine a presque disparu (traitement dans les jours précédents par badigeonnages à la glycérine phéniquée). Toux humide ramenant une expectoration d'apparence banale.

Une ponction exploratrice est pratiquée, ramenant environ 6 à 7 cc. d'un liquide sanguinolent, très légèrement purulent.

Le 20 décembre, l'examen de laboratoire révèle dans le liquide une forte réaction à polynucléaires et la présence de nombreux cocci en chaînettes. Gram +. Il n'y a pas eu d'ensemencement.

Rubiazol, 8 comprimés à 0 gr. 25, soit 2 grs. (Carboxy-sulfamido-chrysoïdine).

Le 21, l'état reste stationnaire. La matité remonte à environ quatre travers de doigts.

Température, 39° 2. Poulx, 95.

Le 24 décembre, dyspnée très forte, bruits du cœur très assourdis ayant nécessité une nouvelle injection intraveineuse d'ouabaïne. Le lendemain ma-

tin, les signes physiques et généraux sont atténués, la température tombe pour la première fois à 38°6.

Le 28, température 38°; amélioration très nette. La toux a presque disparu. Atténuation des signes pulmonaires. Tension artérielle 12 1/2-7.

Le 30 décembre, nouvelle poussée fébrile à 38°9, ne s'accompagnant cependant d'aucune recrudescence des signes physiques et généraux.

Le 1^{er} janvier, la température, après avoir atteint la veille au soir 39°1, retombe de nouveau à 38°1.

Le 3 janvier, température 3°4, pouls 78. Apparition de frottements pleuraux.

Le lendemain, une nouvelle ponction est pratiquée, sèche. Frottements pleuraux.

Le 5, après 16 jours de traitement, ce dernier est enfin suspendu. Dans les jours suivants, les signes physiques s'atténuent encore, l'état général s'améliore. La température reste inférieure à 37°4. Le malade quitte l'hôpital le 17 janvier.

OBSERVATION III (personnelle)

Fra... Pierre, 29 ans, maraîcher.

Entre à l'hôpital le 21 décembre 1938, pour point de côté très violent à la base gauche apparu après une période d'environ cinq jours d'état fébrile, de

malaise général avec courbature et toux. Pendant cette période, le malade a continué à vaquer à ses occupations habituelles et n'avait suivi aucun traitement. La température est à 40°1. Le malade tousse abondamment. On constate à gauche de nombreux râles sous-crépitants disséminés sur toute l'étendue du poumon, submatité à la base gauche, immobilité de l'hémithorax, avec abolition des vibrations et du murmure vésiculaire; égophonie. Le cœur est normal. Pas d'antécédents héréditaires ou personnels méritant d'être signalés.

Le 22 décembre, la température est à 39°6. La matité a augmenté, l'abolition des vibrations est plus absolue. La ponction exploratrice reste cependant blanche; on prescrit un traitement symptomatique contre la fièvre et la céphalée; des enveloppements sinapisés, un régime.

Le 24 décembre, la température atteint de nouveau 40°. Le point de côté s'exagère. Une nouvelle ponction exploratrice ramène 10 cc. d'un liquide fluide, légèrement purulent et dans lequel l'examen met en évidence une assez faible réaction à prédominance à polynucléaires, quelques lymphocytes, et des streptocoques à chaînettes particulièrement longues.

Le 27 décembre, un traitement au rubiazol est entrepris à la dose de 8 comprimés par jour; en outre, enveloppements sinapisés et traitement symptomatique.

Le 31 décembre, la température se maintient à

39°5. La matité semble se localiser à la pointe de l'omoplate, diminuant à la base. Le point de côté a diminué, ne gêne plus la respiration.

Le 2 janvier, le murmure vésiculaire est à nouveau perçu. Les signes pulmonaires ont régressé. Une ponction pratiquée un peu au-dessous de la pointe de l'omoplate ramène 50 cc. de pus de couleur verdâtre dans lequel l'examen ne montre plus que de très rares chaînettes et une polynucléose toujours importante. Une radiographie faite le 5 janvier montre une nappe très dense de pachypleurite occupant à peu près les deux tiers inférieurs de l'image pulmonaire gauche. Un examen du sang pratiqué à la même date montre le résultat suivant :

Taux d'hémoglobine	85 %
Globules rouges	4.950.000
Globules blancs	9.200
Polynucléaires neutrophiles	55 %
Polynucléaires éosinophiles	8 %
Grands mononucléaires	11,5 %
Moyens mononucléaires et lymphocytes	25,5 %

Le 10 janvier, la température baisse et atteint trois jours plus tard la normale. La tension artérielle qui, quelques jours auparavant avait considérablement baissé (10-5 1/2), remonte à 14-8. La toux a presque disparu. Le point de côté n'est plus qu'insignifiant.

Le 14 janvier, une nouvelle ponction ne retire plus que 10 cc. environ d'un liquide plus fluide, sans germes à l'examen direct, mais dont la culture est positive.

Le 18 janvier, la température, après une petite poussée à 38°6, se maintient entre 37° et 37°7. L'état général s'améliore, les signes pulmonaires ont définitivement disparu.

Le 20 janvier, une nouvelle ponction est pratiquée, blanche. On suspend le traitement. La radiographie, pratiquée le même jour, montre un voile assez homogène par pachypleurite vraisemblable.

Le 21 janvier, un nouvel examen du sang est pratiqué, montrant:

Taux d'hémoglobine	85 %
Globules rouges	5.100.000
Leucocytes	7.900
Polynucléaires neutrophiles	54 %
Polynucléaires éosinophiles	7 %
Grands mononucléaires	11 %
Moyens mononucléaires et lymphocytes	28 %

Le malade a séjourné dans le service un peu moins de deux mois. Le traitement a été poursuivi pendant 24 jours; le malade a donc absorbé la dose totale de 38 gr. 20 du produit. Le traitement a été bien toléré; il n'y a eu aucun signe d'intolérance de quelque ordre que ce soit. A son départ, une nouvelle radiographie avait montré une pachypleurite paraissant en voie de régression.

OBSERVATION IV (résumée)

(Obs. de MM. Lévy-Valensi, S. de Sèze et Inbona) (1)

Mme Cru..., 59 ans, entre à l'Hôtel-Dieu pour dyspnée, arythmie et douleurs à la cuisse gauche.

On retrouve dans les antécédents la notion de plusieurs crises cardiaques dont les premières remonteraient à l'âge de 30 ans.

A l'examen, dyspnée, bruits du cœur assourdis et irréguliers. Gros foie douloureux. Oligurie. OEdème des membres inférieurs. Température à 39°5. Placard de périphlébite variqueuse à la face postéro-interne du mollet.

Traitement d'une durée de trois semaines, par repos complet et injections quotidiennes d'ouabaine.

Dans la nuit du 13 au 14 mars, brusquement, douleur thoracique atroce sous le sein gauche, irradiant vers l'épaule, exaspérée par la respiration et la toux, s'accompagnant de dyspnée intense, chute de la tension artérielle, température à 39°5, quelques vomissements. L'examen montre des bruits du cœur assourdis avec une tachyarythmie intense. Le surlendemain, l'examen révèle une matité franche avec abolition des vibrations et souffle pleurétique

(1) Cette observation a déjà fait l'objet d'une communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, par MM. Lévy-Valensi, de Sèze et Inbona (Séance du 24 Juin 1938).

à la base gauche. La ponction pleurale ramène 400 cc. de liquide purulent riche en polynucléaires altérés et en streptocoques.

On institue le traitement par le carboxy-sulfamido-chrysoïdine (dose quotidienne de 9 comprimés).

Le 19 mars, la température s'abaisse à 37°8 mais la dyspnée et la tachyarythmie persistent. On retire 1.200 cc. d'un liquide purulent ne contenant plus que de rares chaînettes.

Le 24, nouvelle ponction de 700 cc. d'un liquide d'aspect encore purulent. Pas de streptocoques à l'examen direct, cultures négatives.

Le 5 avril, une nouvelle ponction retire 120 cc. : liquide *séro-fibrineux* riche en polynucléaires *non altérés* ; quelques lymphocytes et hématies ; pas de germes visibles ; ensemencement négatif.

Dans les jours suivants, recrudescence passagère de la température à 38°, 38°5, qui s'abaisse ensuite définitivement.

Le 25 avril, dernière ponction, sèche. On arrête l'administration du rubiazol après six semaines de traitement.

Après un mois d'interruption, on donne à nouveau le médicament à la dose de 4 comprimés par jour pendant trois semaines, pour écarter le danger d'une rechute. L'épanchement ne s'est pas reproduit. L'examen clinique et la radiographie montrent les signes d'une importante pachypleurite résiduelle.

Après un séjour de plus de trois mois, dû à son état cardiaque, la malade a pu partir en convalescence.

OBSERVATION V (résumée)

(Obs. de MM. Fiessinger, Albeaux-Fernet
et Tiffeneau) (1).

M. P..., 32 ans, boucher. Début par point de côté droit. Elévation progressive de la température atteignant en trois ou quatre jours 39°. Toux, dyspnée modérée. Ces symptômes obligent le malade à interrompre son travail et, dix jours après ce début, à entrer à l'hôpital.

Depuis cinq à six semaines, le malade se plaignait de quelques douleurs thoraciques intermittentes, peu intenses.

Dans ses antécédents, on ne relève aucune affection pulmonaire. Pas d'antécédents héréditaires, collatéraux. Signes d'une atteinte hépatique déjà ancienne (ictère il y a neuf ans) pouvant être attribuée à une intoxication éthylique avouée par le malade.

Dyspnée modérée, légère cyanose du visage, la température est de 39°.

(1) Cette observation, ainsi que la suivante, ont déjà fait l'objet d'une communication, par MM. Fiessinger, Albeaux-Fernet et Tiffeneau (Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris, 14 novembre 1938).

On constate à la base droite une zone de matité franche, homogène, limitée, ne dépassant pas en haut la pointe de l'omoplate et ne se prolongeant pas en avant, dans l'aisselle. Skodisme net sous-claviculaire. Dans toute l'étendue de la zone de matité, le murmure vésiculaire est complètement aboli et les vibrations vocales diminuées. Outre une légère bronchophonie, on ne perçoit pas d'autres signes auscultatoires; pas de percotiloquie aphone, pas d'é-gophonie; le foie est dur, ptosé, mesurant 12 cm. sur la ligne mamelonnaire. Le cœur est normal, le pouls est à 96, la tension artérielle à 11,5-7,5 au Vaquez. Les urines sont rares, mais ne renferment ni sucre, ni albumine.

Le lendemain, 5 mai 1938, une ponction pleurale ramène un liquide jaunâtre, citrin, opaque, et légèrement louche, mais ni purulent, ni épais.

A l'examen, nombreux polynucléaires, altérés, et des cocci Gram +. Quelques hématies, des cellules macrophages, 32 grs d'albumine.

Le 7 mai, une nouvelle ponction retire un liquide analogue à celui de la ponction précédente. Il renferme des cocci Gram + en chaînettes. Les cultures les identifient comme étant du *streptococcus longus*. Une recherche de bacilles de Koch s'avère négative, l'hémoculture ne déce le pas de bactériémie.

On commence un traitement par le para-amino-phényl-sulfamide à la dose de 2 grs par jour, par voie buccale. Ce traitement est poursuivi le len-

demain, et le surlendemain, 9 mai, la dose est portée à 3 grs.

Le lendemain, 10 mai, on remarque une légère cyanose des extrémités surtout nette au niveau des ongles des mains. On remplace le para-amino-phényl-sulfamide par la carboxy-sulfamido-chrysoïdine à la dose quotidienne de 0 gr. 80 (4 comprimés). Une numération globulaire décèle une polyglobulie modérée à 6.800.000; il n'y a pas de déséquilibre leucocytaire.

Une nouvelle ponction montre un liquide devenu plus clair, jaunâtre, franchement purulent, mais à l'examen direct, aucun germe ne peut être constaté, et les cultures sur gelose et sur bouillon demeurent stériles. En même temps, l'état général s'est amélioré, les signes fonctionnels s'atténuent. La température reste cependant stationnaire entre 38° et 38°9.

Le 14 mai, le liquide présente les mêmes caractères que lors de la ponction précédente. Dans les jours suivants, l'amélioration se précise encore, l'état général s'améliore, la diurèse atteint 2 litres et la température se stabilise entre 37° et 38°. Les signes physiques se sont pourtant peu modifiés et la matité demeure inchangée.

Le 28, on ramène un liquide purulent, bien lié, très abondant; l'évacuation permet d'en recueillir 115 cc. Ce liquide est surtout constitué de polynucléaires nombreux, normaux et pycnotiques, de leucocytes et de débris globulaires. Les éléments mi-

crobiens sont très rares, ne poussant plus sur les milieux aérobies.

Le traitement, qui avait été arrêté le 22 mai, est repris le 29 et poursuivi jusqu'au 2 juin, à la même dose.

Dans les jours suivants, l'amélioration clinique se poursuit.

Le 10 juin, la température redevient normale et, le 16, le malade quitte le service.

.OBSERVATION VI (résumée)

Mme V..., domestique, 57 ans, entre à l'hôpital le 23 mai 1939.

On fait le diagnostic d'une pleurésie droite dont le début, marqué par des frissons, une température à 39°, des courbatures, et un point de côté atroce, remonte au 18 mai.

Polypnée, en même temps qu'une dyspnée très nette. Il n'y a ni toux, ni expectoration.

Signes pleurétiques classiques. Amplitude thoracique diminuée à droite, abolition des vibrations vocales, matité franche remontant à trois travers de doigts au-dessus de la pointe de l'omoplate, abolition du murmure vésiculaire dans toute la zone mate. Le poumon gauche est absolument indemne.

Aucun autre symptôme pathologique. Bruits

du cœur normaux, pouls en rapport avec la fièvre, tension artérielle 11,5-6 au Vaquez.

Les urines, peu abondantes mais claires, contiennent un peu d'albumine.

Une ponction pleurale ramène un liquide crémeux, épais, opaque et inodore. On y trouve des polynucléaires altérés et des cocci ayant tous les caractères des streptocoques. L'hémoculture est négative; l'examen bactériologique des crachats ne met en évidence qu'une flore banale.

On ne trouve aucun antécédent héréditaire ou personnel en dehors d'une congestion pulmonaire droite, survenue il y a trois ans et suivie d'une convalescence très lente; des examens radiographiques auraient décelé une lésion du sommet droit, mais un examen récent aurait conclu à la disparition de tout symptôme pathologique.

On n'a jamais constaté de bacilles de Koch dans les crachats.

On prescrit un traitement par para-amino-phényl-sulfamide à la dose de 2 gr. 50 par jour.

Le lendemain et les jours suivants, la fièvre, après une légère atténuation, remonte à 39°. Les signes physiques persistent. Cependant, la dyspnée diminue; une ponction retire un liquide rapidement modifié; le 25 mai, après trois jours de traitement, il est moins épais, moins homogène. L'examen microscopique montre des streptocoques en abondance.

Le 27 mai, le liquide devient séro-fibrineux,

jaune et transparent, montrant encore des polynucléaires altérés et des streptocoques peu nombreux.

Le 29 mai, le liquide conserve le même aspect, mais l'examen direct et les cultures ne peuvent plus mettre de germes en évidence. Le liquide pleural persiste encore ; on en retire facilement 70 cc., mais il est devenu stérile.

Le 1^{er} juin, apparition de phénomènes cyanotiques. On remplace le para-amino-phényl-sulfamide par la carboxy-sulfamido-chrysoïdine à la dose de 0,80 grs.

Dans les huit jours qui suivent, la courbe thermique prend le type hectique, oscillant entre 38° et 39°4, mais ne s'accompagne d'aucun signe de suppuration ; le facies est bon, les traits ne sont pas tirés, il n'y a ni diarrhée, ni amaigrissement. En même temps, les signes physiques se modifient ; la matité persiste, mais, à sa limite supérieure, on entend un souffle pleural avec broncho-phonie et pectoriloquie aphone ; bouffées de râles sous-crépitaux dans l'espace interscapulo-vertébral.

Une ponction pratiquée le 3 juin ne ramène plus de liquide.

A partir du 8 juin, la guérison clinique se manifeste. La fièvre baisse en lysis, la diurèse augmente, la toux persiste encore, mais l'examen ne montre pas de bacilles de Koch, même après homogénéisation.

Une radiographie, pratiquée le 13 juin, mon-

tre une opacité du tiers inférieur du champ pulmonaire droit, mais aucune lésion parenchymateuse.

Le 17 juin, la malade quitte le service en excellent état.

OBSERVATION VII (personnelle)

Mme Arc... Eugénie, 55 ans, entre pour dyspnée, toux et point de côté thoracique à la base gauche.

On retrouve dans les antécédents une infection articulaire dont la malade était atteinte à l'âge de 23 ans. Cette atteinte s'était manifestée par un gonflement très douloureux du genou, puis du coude gauche, de l'épaule du même côté, et enfin du genou du côté opposé. La maladie a duré plusieurs mois. Pendant toute sa durée, la température s'était, d'après la malade, maintenue aux environs de 39°.

Plusieurs années plus tard, la malade a commencé à se plaindre de quelques troubles cardiaques: palpitations, essoufflement, et des douleurs thoraciques du type angineux. Ces troubles n'ont jamais rétrogradé; la malade a été plusieurs fois hospitalisée dans divers services.

Trois semaines environ avant de venir à l'hôpital, la malade avait eu une crise angineuse un peu plus forte que les précédentes. Cette crise était survenue la nuit, et le lendemain matin la malade avait constaté une élévation thermique à 39°3, un

malaise général, des courbatures. C'est la persistance de ces symptômes, auxquels vinrent s'ajouter au bout de quinze jours la toux et le point de côté, qui décida la malade à venir à l'hôpital.

L'examen montre une dilatation du ventricule gauche; la pointe est abaissée dans le sixième espace intercostal et déviée à gauche. L'auscultation met en évidence un souffle d'insuffisance mitrale. Les extrémités sont légèrement cyanosées, le pouls est régulier mais mal frappé et bas, à 100 pulsations par minute. La tension artérielle est à 12-5.

On constate une matité franche remontant jusqu'à la pointe de l'omoplate, et au niveau de laquelle les vibrations vocales et le murmure vésiculaire sont entièrement abolis. Au-dessus de la limite supérieure de la matité, l'auscultation décèle quelques râles sous-crépitaux disséminés à droite, de très nombreux râles ronflants et sibilants. Il n'y a pas de souffle pleural.

Le lendemain, 5 janvier 1939, une ponction pleurale est pratiquée. On retire 600 cc. d'un liquide verdâtre, bien lié, nettement purulent, inodore. L'examen montre de très nombreux polynucléaires altérés et des cocci Gram + en chaînettes assez courtes, à morphologie de streptocoques. Ce diagnostic bactériologique est confirmé par les cultures.

Le 7 janvier, on prescrit un traitement par la carboxy-sulfamido-chrysoïdine par voie buccale, à la dose de 12 comprimés, soit, 2,40 grs par jour.

L'examen montre ce jour-là un assez gros foie débordant de deux travers de doigts le rebord costal, de l'œdème aux membres inférieurs. Il n'y a pas d'albumine dans les urines. L'examen du sang donne les résultats suivants:

Globules rouges	4.300.000
Globules blancs	7.800
Polynucléaires neutrophiles	72 %
Polynucléaires éosinophiles	5 %
Grands mononucléaires	6,5 %
Moyens mononucléaires et lymphocytes	16,5 %
Taux d'hémoglobine	85 %

Urée sanguine: 0,50 par litre.

Le 10 janvier, après une nuit très agitée et durant laquelle une saignée de 300 cc. et une injection intraveineuse d'ouabaine ont dû être pratiquées, une nouvelle ponction est effectuée: on retire un litre de liquide analogue morphologiquement et bactériologiquement au liquide précédent. La température se maintient aux environs de 39° avec de petites oscillations.

Le 14 janvier, la température baisse un peu et ne dépasse plus 38°5. Le lendemain, une nouvelle ponction est pratiquée, ramenant 500 cc. d'un liquide d'aspect encore purulent, mais dans lequel l'examen ne montre plus que de rares chaînettes.

Le 17 janvier, l'état cardiaque de la malade est sensiblement amélioré. Un traitement par digitaline a été administré dans les jours précédents. La diurèse a augmenté légèrement, passant de 500 cc. à 800 cc. environ.

Le 20 janvier, la température se maintient depuis deux jours en plateau à 37°9. Une nouvelle ponction est pratiquée. On ne retire que 50 cc. d'un liquide toujours purulent, mais plus fluide, et très légèrement sanguinolent. L'examen microscopique ne montre que des polynucléaires; il n'y a plus de streptocoques à l'examen direct; les cultures restent négatives.

Les signes physiques ont un peu régressé; il n'y a plus de râles à droite et au sommet gauche. La matité a diminué et ne remonte plus qu'à deux ou trois travers de doigts au-dessous de la pointe de l'omoplate. Elle est moins franche et quelques vibrations vocales sont perçues à son niveau. Il n'y a ni égophonie, ni pectoriloquie aphone. La tension artérielle est de 13-7. La malade se sent mieux, la toux est plus rare, sans expectoration.

Dans les jours suivants, la température baisse encore et devient plus irrégulière, décrivant d'assez amples oscillations autour de 37°6.

Le 27 janvier, nouvelle ponction. On prélève quelques cc. d'un liquide séro-fibrineux, riche en polyclunéaires, dont quelques-uns seulement sont altérés; quelques lymphocytes et d'assez nombreuses hématies. Il n'y a pas de germes et les cultures restent négatives.

Le 3 février, la température devient normale; la toux a disparu; les signes physiques persistent, un peu plus atténués encore: la matité a diminué, les vibrations vocales et le murmure vésiculaire sont

assez nettement perçus. La diurèse dépasse un litre. Le même jour, un nouvel examen du sang montre:

Taux d'hémoglobine	85 %
Globules rouges	4.050.000
Globules blancs	7.100
Polynucléaires neutrophiles	69 %
Polynucléaires éosinophiles	6 %
Grands mononucléaires	7 %
Moyens mononucléaires et lymphocytes	18 %

Le même jour, le traitement par carboxy-sulfamido-chrysoïdine est suspendu après 27 jours d'administration.

Le 7 février, il n'y a plus de liquide à la ponction. La température est redevenue définitivement normale.

L'état cardiaque de la malade, bien que sensiblement amélioré depuis un mois, nécessite cependant un prolongement de son séjour à l'hôpital.

Nous venons d'étudier sept cas de pleurésies purulentes à streptocoques guéris par un traitement *exclusivement* médical. Dans aucun de ces cas, on n'a eu recours, ni même envisagé une intervention chirurgicale. Tous ces malades ont guéri dans un délai exceptionnellement rapide, d'un mois environ. Tous, enfin, ont quitté les différents services dans lesquels ils étaient hospitalisés, dans un état très satisfaisant et avec des lésions pleuro-pulmonaires très peu importantes.

Dans un premier groupe de cas (les deux observations de MM. Fiessinger, Albeaux-Fernet et Tiffeneau), le traitement a été d'abord entrepris avec le para-amino-phényl-sulfamide et poursuivi avec cette substance pendant un temps plus ou moins long (3 et 8 jours) puis, à la suite de phénomènes cyanotiques, interrompu et remplacé par la carboxy-sulfamido-chrysoïdine. Ce dernier produit a été administré à des doses relativement petites, 0,80 gr. par jour, par voie buccale.

Dans un autre groupe d'observations, le traitement a été commencé d'emblée avec la carboxy-sulfamido-chrysoïdine, à une dose quotidienne double de celle qui fut prescrite dans les deux cas précédents, 8 comprimés par jour. (Observations I, II, III et IV.)

Enfin, dans une dernière observation, la dose de rubiazol a été plus forte: 12 comprimés par jour.

Dans tous ces cas, la guérison a été obtenue dans un délai sensiblement analogue et paraissant dépendre davantage de la gravité des lésions, de l'ins-tauration plus ou moins précoce du traitement et, d'une façon plus générale, des différentes lésions dont étaient porteurs les malades, que de la substance avec laquelle ces malades furent traités. L'amélioration produite par le para-amino-phényl-sulfamide pendant les quelques jours ayant précédé l'appari-tion des accidents toxiques qui nécessitèrent la sus-pension de ce traitement, a été sensiblement analo-

gue à celle obtenue dans un même laps de temps par la carboxy-sulfamido-chrysoïdine.

Il en est de même de la dose de carboxy-sulfamido-chrysoïdine administrée. Le malade faisant l'objet de l'observation VII a été traité avec une dose sensiblement supérieure à celle des malades des observations I, II, III et IV. Son cas peut être facilement comparé avec celui rapporté dans l'observation IV. Il s'agit dans les deux cas de malades d'un même âge, porteurs tous les deux de lésions cardiaques et chez lesquels l'affection a débuté dans des circonstances sensiblement analogues. Malgré la différence des doses employées, les résultats ont été obtenus dans un délai à peu près identique. Seuls ont différé les modalités de cette amélioration.

MM. Fiessinger, Albeaux-Fernet et Tiffeneau attirent l'attention sur une ressemblance assez frappante concernant le mode de guérison des deux malades observés par ces auteurs. Il semble que l'amélioration porte tout d'abord sur l'état général et sur les résultats bactériologiques du liquide pleural. Tandis que l'état général du malade s'améliore, et que le liquide devient plus fluide, s'éclaircit, devient séro-fibrineux, puis stérile, les signes physiques persistent. La fièvre ne baisse que secondairement; la matité et les signes stéthacoustiques persistent pendant un temps encore assez long. Dans le premier de ces deux cas, le liquide devient stérile avant de cesser d'être puriforme. La divergence observée entre la guérison bactériologique et la guéri-

son clinique, cette dernière ne se produisant qu'ultérieurement, en général quelques jours après, est identique dans les deux cas. Nous la retrouvons dans l'observation de MM. Lévy-Valensi, de Sèze et Inbona et dans la plupart de nos observations personnelles.

Ce mode de guérison, tout comme la guérison elle-même, ne semble donc pas dépendre du produit employé. Remarquons cependant que dans l'observation VII, où la dose de carboxy-sulfamido-chrysoïdine a été un peu plus forte, cette guérison n'a pas été plus rapide, mais est survenue d'une façon légèrement différente: les signes bactériologiques et cliniques ont régressé d'une façon simultanée, absolument concomitante. C'est là, sans doute, qu'il faudra chercher l'avantage d'une posologie un peu plus hardie.

Notons par ailleurs que dans tous les cas, quelle que soit la dose employée, l'évolution cyto-bactériologique du liquide ramené par les ponctions, a toujours été identique à celle observée déjà par MM. Fiessinger, Albeaux-Fernet et Tiffeneau. Au fur et à mesure que le traitement se poursuit, le liquide s'appauvrit en germes mais reste purulent. Ce n'est que plus tard, plus ou moins longtemps après la disparition complète des streptocoques, que le liquide, toujours abondant, devient progressivement séro-fibrineux et finit peu à peu par se résorber.

Dans aucun des cas observés, la carboxy-sulfamido-chrysoïdine ne s'était avérée toxique. Il n'y a

eu aucun signe d'intolérance, même à la dose quotidienne de 12 comprimés. Ces résultats confirment ceux obtenus déjà par de nombreux auteurs et prouvent une fois de plus la remarquable innocuité de cette substance.

Dans ces conditions, et étant donné la toxicité incontestable des dérivés incolores, nous avons jugé préférable de poursuivre ces quelques essais thérapeutiques avec la carboxy-sulfamido-chrysoïdine. Nous sommes en effet en présence de deux groupes de produits, les uns azoïques, les autres incolores, produits très voisins et exerçant à l'égard des affections streptococciques une activité à peu près identique, tant au point de vue expérimental que clinique. De nombreux résultats obtenus avec chacune de ces substances et faisant l'objet d'une abondante littérature sont tous également concluants. L'activité respective de ces produits a été toujours remarquable et toujours analogue, sinon identique.

Il nous a donc semblé logique de préférer la substance la moins toxique, celle avec laquelle les risques d'accidents ou même d'incidents sont réduits à leur minimum. Nous ne voyons pas l'utilité que peut présenter en thérapeutique humaine l'emploi d'un médicament très actif, certes, mais toxique, du moment que nous disposons d'un produit analogue, aussi actif que le précédent, et dont l'emploi n'entraîne aucun risque d'accident.

Malgré les lésions très diverses et parfois très importantes dont étaient déjà affligés certains de

nos malades, la carboxy-sulfamido-chrysoïdine n'a entraîné aucune aggravation des lésions préexistantes, aucune lésion nouvelle.

Les résultats obtenus ont été d'autant plus favorables que le traitement a été prescrit d'une façon plus précoce. Nous avons adjoint au traitement chimiothérapique une médication symptomatique appropriée variable suivant les malades. Dans tous les cas, des enveloppements sinapisés du thorax, la diète, des analeptiques vasculaires, des boissons légèrement alcoolisées, le sérum glucosé, ont accompagné le traitement curatif proprement dit.

Nous avons pratiqué des ponctions exploratrices très fréquentes dans le but de suivre la marche cyto-bactériologique de la guérison. Des ponctions évacuatrices ne nous ont semblé utiles que lorsque l'abondance de l'épanchement entraînait des troubles fonctionnels assez importants, particulièrement à gauche, du fait du déplacement des organes.

Toutes les fois que, par suite de lésions préexistantes, des troubles cardiaques ont fait leur apparition, les toni-cardiaques habituels ont été d'une précieuse utilité.

Le poumon et le cœur ont été l'objet d'une surveillance particulière.

Des examens d'urine ont été pratiqués tous les deux jours et, de temps à autre, une numération globulaire a été effectuée; aucune n'a décelé une modification notable de la composition sanguine.

Le traitement par la carboxy-sulfamido-chry-

soïdine a été poursuivi jusqu'à disparition complète de streptocoques à l'examen direct et après culture. Il nous semble utile cependant de maintenir ce traitement pendant trois ou quatre jours encore après la constatation de la guérison bactériologique. De plus, après une interruption d'une durée de quinze jours à trois semaines, une reprise de la médication à des doses plus faibles (4 comprimés, par exemple), a été conseillée au malade, afin d'éviter tout risque de rechute.

Dans tous les cas, nous avons gardé les malades au lit, à l'hôpital ou chez eux, pendant trois ou quatre semaines après la chute thermique. Il s'agit, en effet, de ne pas perdre de vue que ces malades ont été atteints d'une affection grave et sujette à rechutes. Une longue convalescence nous a toujours paru indispensable. Pendant la durée de cette dernière, des examens radiographiques répétés doivent être pratiqués afin de suivre la guérison anatomique des lésions et d'évaluer l'étendue des séquelles éventuelles.

CONCLUSIONS

1° Il semble que désormais, grâce à la carboxy-sulfamido-chrysoïdine, le traitement exclusivement médical des pleurésies purulentes à streptocoques soit devenu enfin une réalité.

Ce traitement offre des avantages incontestables sur le traitement chirurgical classique; il est plus simple et plus facilement supporté par le malade chez lequel, étant donné l'affaiblissement presque toujours considérable du sujet et les lésions cardio-pulmonaires souvent coexistantes, une intervention chirurgicale n'est jamais dépourvue de danger, comme en témoignent d'abord les statistiques même les plus favorables publiées jusqu'à présent par les chirurgiens.

Le traitement médical par la carboxy-sulfamido-chrysoïdine mérite de devenir, non plus un simple adjuvant ayant pour but d'amener le malade à la phase d'opérabilité de son affection, ou lui permettant d'attendre sans danger le moment où l'intervention aura le plus de chances de réussir, mais l'agent curatif proprement dit des pleurésies purulentes.

Toutes les tentatives de traitement exclusivement médical à l'aide de ce produit jusqu'à présent publiées furent couronnées de succès. Est-ce parce qu'on publie plus volontiers des succès que des résultats défavorables? Est-ce parce que les échecs furent relativement exceptionnels ou tout au moins très rares? Cette deuxième hypothèse nous paraît plus vraisemblable. Quoi qu'il en soit, un tel traitement devra toujours être tenté, l'opération ne devant être envisagée que comme pis-aller en cas d'échec ou d'intolérance absolument exceptionnelle, nous l'avons vu, avec ce produit. Nous n'avons pas encore rencontré jusqu'à ce jour une pareille éventualité.

2° Le traitement devra être entrepris d'une façon aussi précoce que possible dès que l'examen microscopique aura diagnostiqué l'origine streptococcique de la pleurésie. Dans le cas où un délai assez long se serait écoulé déjà entre le début apparent de l'affection et le moment où la première ponction exploratrice a pu être pratiquée, dans le cas où l'examen direct étant négatif un ensemencement serait nécessaire pour déterminer avec certitude l'origine streptococcique de l'épanchement, il nous paraît préférable de commencer le traitement sans attendre la réponse de laboratoire. Quelle que soit la variété de la pleurésie purulente, cette médication ne saurait influencer en aucun cas défavorablement sa future évolution.

3° La dose utilisée jusqu'à présent est de huit comprimés, soit 1,60 gr. par jour, le plus souvent. Cette dose peut à notre avis être augmentée d'une façon assez considérable et atteindre 2,40 grs (douze comprimés) sans qu'il en résulte un inconvénient pour le malade.

4° Le traitement doit être poursuivi jusqu'à stérilisation complète du pus, vérifiée par des ponctions successives, l'examen direct et les cultures. Ultérieurement, une reprise du traitement à des doses moindres (par exemple 1 gr. par jour) serait indiquée afin de parer à tout risque de rechute.

5° Les enveloppements sinapisés, une médication symptomatique, au besoin des toni-cardiaques, seconderont utilement le traitement proprement dit, chimiothérapique. Les ponctions évacuatrices ne nous paraissent indiquées que dans le cas où l'épanchement serait à l'origine, par la grande quantité de liquide intrapleurale, d'une gêne fonctionnelle assez importante.

Nous n'avons, à aucun moment, eu recours à des injections modificatrices, ni à la vaccinothérapie.

6° Parmi les différents agents chimiothérapiques anti-bactériens, nous avons préféré la carboxy-sulfamido-chrysoïdine à cause de la toxicité incomparablement plus grande des autres dérivés. Pour

cette raison, ces produits nous semblent devoir être réservés aux affections d'origine autres que streptococcique dans lesquelles le rubiazol n'est que très peu ou absolument pas actif. Par contre, nous ne voyons pas l'intérêt que peut présenter l'administration de ces substances dans les pleurésies purulentes streptococciques où aucune supériorité d'action ne compense la toxicité nettement plus forte des dérivés incolores.

Ces considérations, valables pour les pleurésies purulentes à streptocoques, nous semblent pouvoir être généralisées à toutes les affections imputables à ce germe.

7° Aucune conclusion ne nous paraît pouvoir être jusqu'à présent adoptée quant au mode d'action de ces dérivés. Agissent-ils en augmentant le pouvoir naturel de défense de l'organisme? Est-ce en diminuant la valeur agressive du germe? Est-ce en empêchant ce dernier de s'encapsuler afin de résister d'une façon plus efficace contre l'assaut phagocytaire? Cette dernière explication a tout au moins l'avantage pratique de cadrer avec la nécessité clinique d'un traitement aussi précoce que possible.

Quoi qu'il en soit, il semble résulter des multiples travaux expérimentaux mentionnés dans cet ouvrage qu'une action directe du produit, quel qu'il soit, est à priori insuffisante pour expliquer cette activité.

Quant à la chrysoïdine, elle semble jouer un

rôle important en bloquant très favorablement le pouvoir toxique du sulfamide, en influant peut-être sur l'affinité tissulaire élective du médicament. D'autre part, en bloquant l'activité du noyau sulfamidé à l'égard des germes autres que le streptocoque, elle tend à rendre ainsi le médicament spécifique en quelque sorte contre ce microbe.

Vu : *Le Doyen*,
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président*,
AL. LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BADOLLE et DUBOIS. — Pleu. pur. à streptoc. traitées par le Rubiazol. Lyon Méd., N° 12, 1937.
- BARBIER. — Heureux effets du rubiazol dans un cas de pleur. pur. à streptoc. hémol. Soc. Méd. Hôp. Lyon, 24 mars 1936.
- BARLOW. — Essais de toxicité sur la souris. Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. Nov. 1937.
- BELTRAMELLI. — Contr. à l'étude du trait. des pl. pur. streptoc. grip. chez l'adulte. Thèse Lyon 1936.
- BLISS et LONG. — Une sol. de prontosil réduite par le Chl. de cystéine empêche, in vitro, la croissance des streptoc. Bull. J. Hopkins, Hosp. N° 60, 1937.
- BURGERS. — Nouvelles recherches sur le méc. du prontosil. D. Med. Woch. N° 17, 1938.
- BUTTLE, GRAY, STEPHENSON. — Lancet, N° 230, 1936.
- COLEBROOK, BUTTLE, O'MEARA. — Et. Exp. du P. am. sulfamide. Lancet, t. 231, 1936.
- COQUELET. — Principe de base dans le trait. des pl. pur. Le Scalpel, N° 32, 1932.
- Trait. économ. des pl. pur. Arch. Méd.-Chir. de l'app. resp., N° 4, 1933.
- DOGNON et ANDRÉ — Fixation des mat. color. par les hématies in vitro. C.R. Soc. Biol. N° 27, 1937.
- DOMAGK. — Chimio-th. des inf. streptoc. Klin. Med. Woch. 31 octobre 1936.
- Contrib. à la chimio-th. des inf. bactériennes. Rev. des Progrès ther. N° 12, 1936.
- Contribution à la chimio-th. des af. bactériennes. D. Med. Woch., N° 7, 1935.

- DUREL. — Bul. Soc. Dermatol. 1850-1937.
- FERNET, DUREL et PELLERAT. — Trait. de la blen. ch. la femme par la chimio-th. Prophyl. anti-vén. Mars 1938.
- FIESSINGER, ALBEAUX-FERNET et TIFFENEAU. — Evol. cyto-bact. de deux pl. sup. à streptoc. traitées par les der. sulfamidés. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 14 Novembre 1938.
- FOURNEAU, TREFOUEL (M. et Mme), NITTI et BOVET. — Chimio-th. des af. streptoc. par les dér. du p. am. du sulfamide.
— Bull. Ac. Méd., T.118, p.210, 1937.
— C.R. Ac. Sc., T.205, p.299, 1937.
— C.R. Soc. Biol. T.127, p.393, 1938.
- FULLER. — Le p. am. ph. sulfamide est-il l'agent actif du prontosil? Lancet, v. 232, 1937.
- GAMELIN. — Munch. Med. Woch. N° 7, 1935.
- GIRARD. — Etat actuel de la question de la ch. iher. anti-streptoc. p. les comp. sulfamidés. Annales Méd.-Chir., Novembre 1938.
- GLEY et GIRARD. — Un nouveau dér. de la sulf.-chrysoïdine très actif c. l'inf. streptoc. Pr. Méd. 11 Nov. 1936.
- HAGEMAN. — Toxicité compar. du col. azoïque et d'ela sulfanilamide chez la souris. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. N° 1, 1937.
- HERLUISON. — Trait. Prév. et curat. des complic. grip. p. le chlorh. de sulf.-chrysoïdine. Thèse, Paris, 1936.
- HUGUENIN. — Trait. de l'érysipèle par le chlorh. de sulf.-chrysoïdine. Thèse, Paris 1935.
- JOURDAN. — A propos du trait. chir. des pl. pur. non tuberc. de la grande cavité chez l'adulte. Thèse, Paris 1933.
- KELLNER. — Et. sur l'élimination de la sulf.-chrysoïdine. Thèse, Paris 1936.
- KLEE et ROEMER. — Le prontosil dans les mal. streptoc. D. Med. Woch. N° 7, 1935.
- LACAILLE. — Contrib. à l'étude de la chimio-th. des streptococcies. Thèse, Lyon 1936.
- LE MER et LISCOET. — Pl. pur. trait. p. le ribiazol. Soc. de Méd. Milit. Franç. N° 5, p.37.

- LEVADITI. — Monog. Inst. A. Fournier. 1937.
- LEVADITI, BEQUIGNON et REINIE. — Affinités tissulaires des azoïques. C.R. Soc. Biol. N° 18, 1938.
- LEVADITI et VAISMAN. — Méc. de l'action cur. et prév. du chlorh. de sulf.-chrysoïdine et d'autres dér. simil. dans l'inf. streptoc. exp. C.R. Soc. Biol, N° 39, 1935.
- LEVADITI et VAISMAN. — Méc. de l'action cur. et prév. du chlorh. de sulf.-chrysoïdine et d'autres dér. simil. dans l'inf. streptoc. exp. Pr. Méd., N° 103, 1935.
- LEVADITI et VAISMAN. — Action prév. du chlorh. de sulf.-chrysoïdine dans l'inf. streptoc. exp. de la souris. C.R. Soc. Biol. 22 fév. 1936.
- LÉVY-VALENSI, de SÈZE et INBONA — Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris. 1^{er} Juillet 1938.
- MARIE-NELLY. — Le chlorh. de sulf.-chrysoïdine dans le trait. méd. des pl. pur. à streptoc. Thèse, Paris 1936.
- MARSHALL, CUTTING et EMERSON. — Acétylation du p. amino-benz.-sulfamide dans l'organisme animal. Science, v.82. p. 202, 1937.
- MARTIN et DELAUNAY. — Incidents et ac. de la thérap. p. les dér. org. du soufre. Annales Méd.-Chir., Mars 1938.
- MEYER. — Mode d'action des dér. org. du soufre utilisés dans les inf. à streptoc. Bul. Ac. Méd., T.117, 1937.
- NITTI et BOVET — Action du 4 : sulfamido o—2 : 4 diamino-benzène sur les inf. streptoc. de la souris prov. p. le streptoc. d'or. humaine. C.R. Soc. Biol. 20 juillet 1935.
- NITTI, BOVET et DEPIERRE. — Action des dér. du p. am. ph. sulfamide sur les treptoc. hémol. in vitro. C.R. Soc. Biol. 1^{er} juillet 1937.
- ROSENTHAL, BAUER, BRANHAM. — Etude compar. des dér. sulfamidés dans les inf. exp. pneum. streptoc. et méningoc. Publ. Health. Rep., t.52, p.662, 1937.
- TIXIER et ECK. — Trois cas de pl. pur. à streptoc. guéris p. l'ingestion du chlorh. de sulf.-chrysoïdine. Bul. Soc. Ped. Paris, N° 7, 1935.
- TIXIER et S. de SÈZE. — Comment diriger le traitement médico-chirurgical des pleur. purulentes de la grande cavité. Monde Méd., 1^{er} Janvier 1929.

- TREFOUËL (M. et Mme), NITTI et BOVET. — Activité du p. am. benz. sulfamidé sur les inf. streptoc. exp. de la souris et du lapin. C.R. Soc. de Biol., 23 novembre 1935.
- Chimio-th. des inf. streptoc. p. les dér. du p. am. ph. sulfamide. Annales de l'Inst. Pasteur, Janvier 1937.
- Données exp. sur la chimio-th. des mal. inf. Annales Méd.-Chir. Mars 1938.

TABLE DES MATIÈRES

Historique du traitement des pleurésies purulentes à streptocoques.	9
Historique de la chimiothérapie	17
Etude chimique.	23
Etude expérimentale	29
Mode d'action.	39
La Toxicité.	53
Accidents des dérivés incolores	54
Etude clinique.	63
Observations.	65
Conclusions.	93
Bibliographie	99

